Untersuchungen zur Kälteanpassung und zur Funktion des braunen Fettgewebes bei Rattus norvegicus alb.

INAUGURALDISSERTATION

zur

ERLANGUNG DER WÜRDE EINES DOKTORS DER PHILOSOPHIE

vorgelegt der

PHILOSOPHISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT BASEL

von

Josef SZESZAK

aus Budapest (Ungarn)

1969

GENÈVE
IMPRIMERIE KUNDIG
1970

Untersuchungen zur Kälteanpassung und zur Funktion des braunen Fettgewebes bei Rattus norvegicus alb.

INAUGURALDISSERTATION

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie

vorgelegt der

Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

Josef SZESZAK

aus Budapest (Ungarn)

GENÈVE
Imprimerie Kundig
1970

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. E. Flückiger und Dr. W. Stingelin.

Basel, den 4. Juni 1969

Prof. Dr. H. NÜESCH
Dekan

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Separatabdruck aus *Revue suisse de Zoologie*
Bd 77, Heft 2, Jahr 1970

CURRICULUM VITAE

Als Sohn des Eugen Szeszak und seiner Gattin Margrit geb. Szabo, wurde ich, Josef Franz Szeszak, am 17. August 1938 in Budapest (Ungarn) geboren. In meiner Heimatstadt besuchte ich die Primarschule und das Gymnasium und erwarb anschliessend im Jahr 1956 das Maturitätszeugnis.

Im Sommersemester 1962 immatrikulierte ich mich an der Universität-Basel und studierte Zoologie als Hauptfach; Chemie, Botanik und Medizinische-Mikrobiologie als Nebenfächer.

Ich besuchte Vorlesungen und Kurse bei den folgenden Herren Professoren und Dozenten: H. Erlenmeyer, E. Flückiger, M. Geiger-Huber, R. Geigy, C. Grob, H. Nüesch, A. Portmann, M. Reiff, H. Salmony, Ch. Tamm, M. Thürkauf, J. Tomcsik, H. Zoller.

Die vorliegende Dissertation entstand unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. E. Flückiger an der Med. Biolog. Forschungs-Abteilung der Firma SANDOZ A.G. Basel.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546026_0056

Untersuchungen zur Kälteanpassung und zur Funktion des braunen Fettgewebes bei Rattus norvegicus alb.

von

Josef SZESZAK
aus Budapest (Ungarn)

Mit 9 Abbildungen und 4 Tabellen

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung 390
2. Material und Methoden 393
3. Resultate 396
3.1. Untersuchungen zur Kälteanpassung neonater und juveniler Tiere . . . 396
3.1.1. Der Einfluss von Noradrenalin und akuter Kälteexposition auf die Mobilisation der freien Fettsäuren und der Glucose bei neonaten und juvenilen Ratten 396
3.1.2. Der Effekt von Sympathicolytica auf den freie Fettsäure und Glucose-Spiegel im Serum von juvenilen Tieren 400
3.2. Untersuchungen zur Kälteanpassung adulter Tiere. 402
3.2.1. Der Einfluss von Noradrenalin und chronischer Kälteexposition auf die Mobilisation der freien Fettsäuren und der Glucose bei adulten Tieren 402
3.2.2. Der Effekt von Sympathicolytica auf den freie Fettsäure- und den Glucose-Spiegel bei adulten Tieren 405
3.3. Untersuchungen am interscapulären braunen Fettgewebe 408
3.3.1. Körperwachstum und Wachstum des interscapulären braunen Fettgewebes bei juvenilen Ratten 408
3.3.2. Gewichtsänderungen des interscapulären braunen Fettgewebes während chronischer Kälteexposition von adulten Tieren 409

3.3.3. Gewichtsänderungen des denervierten interscapulären braunen Fettgewebes bei chronischer Kältebelastung 411
3.3.4. Der Einfluss der Denervation des interscapulären braunen Fettgewebes auf die Mobilisation der freien Fettsäuren und der Glucose 414
3.3.5. Der Effekt von Sympathicolytica auf das Gewicht des interscapulären braunen Fettgewebes bei chronischer Kälteexposition 416

4. Diskussion 416

5. Zusammenfassung 429

6. Literatur 431

I. EINLEITUNG

Homoeotherme Tiere halten ihre Körpertemperatur in kalter Umgebung innerhalb bestimmter Temperaturschranken konstant. Dies beruht auf zahlreichen physiologischen Mechanismen, die sich in zwei Kategorien einteilen lassen:

a) Mechanismen der Wärmekonservierung (neurophysiologische Mechanismen, hämodynamische Mechanismen sowie Isolationsphänomene).

b) Mechanismen der Wärmeproduktion. Die Wärmproduktion kompensiert die an der Peripherie entstehenden Wärmeverluste. Sie resultiert aus dem Zusammenwirken zweier Mechanismen: dem Kältezittern und der sogenannten zitterfreien Thermogenese (Hemingway 1963, Brück 1967).

Beim erwachsenen Menschen und einigen adulten Säugern (z.B. Kaninchen, Meerschweinchen, Schaf, usw.) wurde das Kältezittern als wichtigster Mechanismus der Wärmeproduktion ermittelt (Brück 1967). Bei der adulten Ratte ist neben dem Kältezittern auch ein gewisser Betrag zitterfreie Thermogenese nachgewiesen worden (Donhoffer et al. 1964). Bei der kälteakklimatisierten Ratte (Kälteakklimatisation definiert als Stoffwechselanpassung an die Kälte) wird das Kältezittern vollständig durch die zitterfreie Thermogenese ersetzt (Hannon 1963). Eine vorherrschende Rolle spielt die zitterfreie Thermogenese auch bei den meisten untersuchten neugeborenen Säugern, darunter auch der Ratte, die sich hinsichtlich des Mechanismus der Wärmeproduktion ähnlich wie kälteadaptierte Tiere verhalten (Brück und Wünnenberg 1965).

Smith (1964) sowie Smith und Roberts (1964) fanden, dass bei der Ratte das interscapuläre braune Fettgewebe an der zitterfreien Thermogenese in hohem Masse beteiligt ist. Das interscapuläre braune Fettgewebe kommt in allen bisher untersuchten neugeborenen Säugern vor. Bei adulten Säugern findet es sich nur bei Winterschläfern und bei einigen wenigen Nichtwinterschläfern, wie z.B. der

Ratte und der Maus (BRÜCK 1967). Bei den meisten Nichtwinterschläfern darunter dem Meerschweinchen und dem Kaninchen wird das interscapuläre braune Fettgewebe im Verlaufe der 1.-2. Lebensmonate durch weisses Fettgewebe ersetzt (BRÜCK und WÜNNENBERG 1965, DAWKINS und HULL 1964). Ein ähnlicher Umwandlungsprozess des braunen Fettgewebes wurde auch beim neonaten Menschen beobachtet (PÖHL 1955). Das interscapuläre braune Fettgewebe ist reich mit Nerven und Blutgefässen versorgt (SMITH und ROBERTS 1964). Es hat einen hohen Gehalt an Mitochondrien und an respiratorischen Enzymen (SMITH und HOIJER 1962, Uebersicht: JOHANNSON 1959). Damit besitzt es einen bedeutend höhere Stoffwechselaktivität als das weisse Fettgewebe (SMITH 1964). Der neurale Einfluss auf die Funktion des interscapulären braunen Fettgewebes wurde erstmals von HAUSBERGER (1934) experimentell nachgewiesen. SMITH (1964) und WIRSEN (1965) fanden im interscapulären braunen Fettgewebe der Ratte einen hohen Gehalt an Noradrenalin, was auf eine sympathische Innervierung hinwies. Die obenerwähnten Fakten wie reiche Nerven- und Blutversorgung, hoher Mitochondrien und Enzymgehalt usw. sprechen für eine grosse Stoffwechselkapazität und schnelle Reaktionsfähigkeit des interscapulären braunen Fettgewebes.

Die Substrate für die zitterfreie Thermogenese werden durch den Glucose- und Fettstoffwechsel bereitgestellt. Sowohl der Glucose- als auch der Fettstoffwechsel werden vor allem vom sympathischen Nervensystem kontrolliert (GILGEN et al. 1962, HANNON und LARSON 1962, DAWKINS und HULL 1964, MASORO 1966, HIMMS-HAGEN 1967). Bei erhöhtem Energiebedarf, wie dies z.B. bei Kältebelastung der Fall ist, nehmen die freien Fettsäuren im Plasma stark zu, wobei die freien Fettsäuren hauptsächlich durch Noradrenalin aktivierte Lipasen aus dem Fettgewebe freigesetzt werden (Lipolyse). Die freigesetzten freien Fettsäuren werden zum grossen Teil im Fettgewebe selbst oxydiert, zum Teil jedoch werden sie auf dem Blutweg (an Plasma-albumine gebunden) zu verschiedenen Organen und Geweben (Leber, Herz und Skelettmuskel usw.) transportiert und dort verbrannt (WESTERMANN 1966, BRECH und GORDON 1967).

Für die zitterfreie Thermogenese besitzt die direkte Oxydation von Glucose, wie es scheint, nur bei normaler Ernährung eine grössere Bedeutung, da bei Hunger und auch bei Kältebelastung die geringen Glycogen-Reserven (Leber, z.T. Skelettmuskel) schnell erschöpft sind (WESTERMANN 1967, BRECH und GORDON 1967).

Die durch Kälteexposition verursachte Mobilisation der freien Fettsäuren kann also als Hinweis für eine erhöhte sympathische Aktivität, bzw. eine Zunahme der zitterfreien Thermogenese aufgefasst werden. Die Zunahme der sympathischen Aktivität bei adulten Ratten hat eine erhöhte Freisetzung von Noradrenalin zur Folge (HSIEH und CARLSON 1957, HANNON und LARSON 1962, HIMMS-HAGEN 1967, ZEISBERGER und BRÜCK 1967). Die durch die Kälte, bzw. durch die erhöhte Freisetzung von Noradrenalin, aber auch durch exogene Zufuhr desselben

bewirkte Zunahme der Substrate im Serum und deren gesteigerte Oxydation wird als kalorigener Effekt von Noradrenalin bezeichnet (GILGEN et al. 1962, HANNON und LARSON 1962).

ZEISBERGER und BRÜCK (1967) benützten diese stoffwechselsteigernde Wirkung von Noradrenalin, um Daten über das Ausmass das zitterfreien Thermogenese zu erhalten.

In den Arbeiten von BUCHANAN und HILL (1947), HILL (1947), HAHN (1956), ADOLPH (1957), POCZOPKO (1961) an der neonaten Ratte wurde gezeigt, dass die Thermoregulation dieser Tiere noch nicht ausgereift ist. So werden die Mechanismen der Wärmekonservierung (wie z.B. Isolation, Vasomotorik usw.) und das Kältezittern erst im Verlaufe der Postembryonalzeit entwickelt.

Die von uns bis heute vorgefundenen Angaben über die zitterfreie Thermogenese bei neugeborenen Ratten (FAIRFIELD 1948, ADOLPH 1957, TAYLOR 1960, MOORE und UNDERWOOD 1963), erlauben keine eindeutige Aussagen über deren Reife. Es ist daher ein Bedürfnis weitere Daten über die zitterfreie Thermogenese der neonaten Ratten in Erfahrung zu bringen. Ebenso erschien es uns als wichtig die Stoffwechseländerungen (freie Fettsäure- und Glucose-Mobilisation) bei adulten Ratten zu untersuchen, um so feststellen zu können ob und wie weit sich diese von denen der neugeborenen Tiere unterscheiden.

SMITH (1964) berichtete über eine Hypertrophie des interscapulären braunen Fettgewebes adulter Ratten nach chronischer Kälteexposition. Genauere Angaben über den zeitlichen Verlauf dieser Hypertrophie sowie über die daran beteiligten Mechanismen fehlen jedoch. In der vorliegenden Arbeit wurde daher auch versucht, durch Denervationen und durch pharmakologische Beeinflussung des interscapulären braunen Fettgewebes weitere Daten über dessen Funktion und über die Mechanismen die zur Hypertrophie führen, zu erhalten.

Die zur zitterfreien Thermogenese benötigten Substrate werden bei hungernden Tieren ausschliesslich aus körpereigenen Reserven bereitgestellt. Da bei satten Tieren (bei normaler Ernährung) alimentäre Einflüsse auf die Substratmobilisation zu erwarten sind, war es von besonderem Interesse vorhandene Unterschiede des freien Fettsäure-, bzw. Glucose-Stoffwechsels aufzuzeigen.

Die Versuche wurden in den Laboratorien der Medizinisch-Biologischen Forschungsabteilung der Firma Sandoz A.G. Basel, durchgeführt. An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit benützen, Herrn Direktor P. D. Dr. A. Cerletti für die grosszügige Unterstützung meiner Arbeit und für das Gastrecht zu danken, das mir auch ermöglichte, durch den regen Kontakt mit seinem Mitarbeitern wertvolle Erfahrungen zu sammeln.

Besonders möchte ich meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. E. Flückiger für die Problemstellung, das grosse Interesse, das er meiner Arbeit entgegenbrachte, und für die ständige Hilfsbereitschaft in fachlichen wie auch in persönlichen Belangen danken.

2. MATERIAL UND METHODEN

Als Versuchstiere dienten adulte männliche Laborratten *(Rattus norvegicus alb.)* im Gewicht von 180-220 g, sowie Tiere beiderlei Geschlechts im Alter von 2-35 Tagen. Die Tiere stammten aus der betriebseigenen Tierzucht der Firma Sandoz A.G. Basel, wo sie seit über 20 Jahren gezüchtet werden.

Tierhaltung

1. **Adulte Tiere:** Die adulte Ratten wurden 5 Tage vor Versuchsbeginn bei konstanten Bedingungen (Temperatur ca. 22° C, Licht: 12 Stunden/Tag, und Luftfeuchtigkeit etwa 40%) gehalten.

a) „satte Tiere" erhielten Futter (Mäuse-Ratten-Zuchtwürfel Nr. 194, der Firma Nafag A.G. Gossau, St.-Gallen) und bis zum Versuchsbeginn Wasser ad libitum.

b) „hungernden Tieren" wurde das Futter 20 Stunden vor Versuchsbeginn entzogen, Wasser jedoch erhielten sie bis zum Versuchsbeginn ad libitum.

2. **Juveniltiere:** Trächtige Rattenweibchen wurden wenige Tage vor der Geburt in Einzelkäfigen gehalten und periodisch kontrolliert. Die so erhaltenen Altersangaben der neugeborenen Tiere wiesen einen Fehler von höchstens ± 12 Stunden auf. Eine optimale Entwicklung der Jungtiere wurde durch die Beschränkung der Wurfgrösse auf 8-9 Tiere pro Muttertier gewährleistet.

a) „satte Tiere" wurden bis zum Versuchsbeginn bei der Muttertier belassen.

b) „hungernde Tiere" dagegen wurden 20 Stunden vor Versuchsbeginn von der Mutter getrennt und für diese Zeit in einem Wärmeschrank (32 ± 1° C) untergebracht. Die hungernden Jungtiere erhielten während dieser 20 Stunden kein Wasser.

Versuche mit Noradrenalin und Kälteexposition

In einer Versuchsreihe an hungernden und satten adulten Ratten (bei 22 ± 1° C) wurde die Dosis Noradrenalin ermittelt, welche einen deutlichen, aber submaximalen Konzentrationsanstieg der freien Fettsäuren im Serum verursacht. Dies wurde mit 0,2 mg/kg Körpergewicht i.p. erreicht. Der durch Noradrenalin verursachte Konzentrationsanstieg der freien Fettsäuren war genügend niedrig, um noch weitere durch Kälteexposition verursachte Zunahmen der freien Fettsäuren erkennen zu lassen.

Das Noradrenalin wurde in physiologischer NaCl-Lösung gelöst und in einem Volumen von 1 ml/kg Körpergewicht i.p. injiziert. Kontrolltiere erhielten jeweils entsprechende Volumina 0,9% NaCl-Lösung i.p. verabreicht.

Der Einfluss von Noradrenalin und Kälte auf die Mobilisation der freien Fettsäuren und der Glucose unserer Ratten wurde in zwei Versuchsreihen mit unterschiedlicher Kältebelastungsdauer geprüft. Es stand hierzu ein Kühlraum mit einer konstanten Temperatur von $6 \pm 1°$ C zur Verfügung.

a) **Akute Kälteexposition:** satte und hungernde adulte und juvenile Ratten wurden in Einzelkäfigen der Kälte ausgesetzt.

Zu Beginn der Kältebelastung erhielten die Tiere 0,2 mg/kg Körpergewicht Noradrenalin i.p. injiziert. Nach 15 bzw. 30 oder 60 Minuten (t_0+15', t_0+30', t_o+60') wurden die Tiere decapitiert. Das Blut wurde in Zentrifugengläsern aufgefangen und sofort (5 000 U/M) zentrifugiert. In dem so erhaltenen Serum wurden die Konzentrationen der freien Fettsäuren und der Glucose bestimmt. Bei den Jungtieren konnten nur die freie Fettsäure- und Glucose-Bestimmungen nach 15 Minuten (t_0+15') durchgeführt werden, da die Tiere mehrheitlich bereits nach 30 Minuten starben.

b) **Chronische Kälteexposition:** Adulte Tiere wurden während 1-30 Tagen in Einzelkäfigen bei $6 \pm 1°$ C gehalten. Jeweils am Versuchstag erhielten die Tiere 0,2 mg/kg Körpergewicht Noradrenalin oder 1 ml/kg Körpergewicht 0,9% NaCl-Lösung i.p. Nach 15,30 oder 60 Minuten wurden die Tiere decapitiert. Alle in den Abbildungen dargestellten Werte der freien Fettsäuren und der Glucose wurden bei chronischer Kältebelastung, 15 Minuten nach einer 0,9% NaCl-Lösung Injektion, bzw. nach einer Noradrenalin-Gabe (t_0+15') bestimmt. Der Beginn sämtlicher Versuche fiel in die Zeit von 10,30-11,00 Uhr.

Bestimmung der freien Fettsäuren des Serums

Die Bestimmung der freien Fettsäuren im Serum wurden nach der Methode von Dole (1956) durchgeführt. Die Titrationen wurden jedoch wie folgt modifiziert.

a) Der Indikator Thymolblau wurde durch Nilblau A (Fluca A.G.) ersetzt. Nilblau A 0,02%-Lösung (0,2%-wässrige-Lösung mit Aethanol 1:10 verdünnt) ermöglicht eine bessere Beurteilung des Endpunktes der Titration und es liefert noch bei starker Verdünnung gut reproduzierbare Werte.

b) Zur Bestimmung der freien Fettsäuren adulter Tiere wurde jeweils 1 ml Serum verwendet und mit 0,18 n NaOH titriert (Dole verwendet 0,018 n NaOH).

c) Zur Bestimmung der freien Fettsäuren bei neonaten und juvenilen Tieren wurde jeweils nur 0,1 ml Serum verwendet (DOLE 1 ml). Als Indikator diente eine 0,002% (0,02%-wässrige-Lösung mit Aethanol 1:10 verdünnt) Nilblau A-Lösung.

Die gefundene Konzentrationen der freien Fettsäuren im Serum sind in µÄq/Liter ausgedrückt.

Bestimmung der Glucose im Serum

Die Bestimmung der Glucose erfolgte sowohl bei adulten als auch bei juvenilen Tieren mit 0,1 ml Serum, enzymatisch (Glucose-Oxydase/Peroxydase-Methode) in Form der „Test-Kombination" der Firma C. F. Boehringer und Söhne, Mannheim (TC-M-II, Art. Nr. 15983).

Als Messgerät diente ein Eppendorf-Spektralphotometer. Die Konzentrationen der Glucose im Serum werden in mg% angegeben.

Verwendete Pharmaka

Folgende Pharmaka des autonomen Nervensystems wurden verwendet.

	Akut-Versuch (akute Kältebelastung)	Chronisch-Versuch (chron. Kältebelastung)
Syrosingopin (CIBA A.G., Basel)	0,3 mg/kg i.p. (t_0+24^h)	0,1 mg/kg i.p. (1×Tägl.)
Guanethidin (CIBA A.G., Basel)	5 mg/kg i.p. (t_0+180')	
Propranolol (I.C.I., London)	1 mg/kg i.p. (t_0+90')	1 mg/kg i.p. (2×Tägl.)
Dihydroergotamin (SANDOZ A.G., Basel)	1 mg/kg i.p. (t_0+90')	1 mg/kg i.p. (2×Tägl.)
Noradrenalin bitartrat (FARBWERKE HOECHST A.G.)	0,2 mg/kg i.p.	

Versuche am interscapulären braunen Fettgewebe

Die Denervation des interscapulären braunen Fettgewebes wurde nach der Methode von HAUSBERGER (1934), jedoch bilateral durchgeführt. Daneben wurde eine Gruppe von Tieren *sham*-operiert. Dabei wurde das interscapuläre braune Fettgewebe sorgfältig möglichst ohne Gefässverletzungen von seiner Muskelunterlage (*M. spinotrapezius*) gelöst und dann wieder versorgt. Die in das braune Fettgewebe eintretenden Nerven wurden dabei nicht beschädigt. Zur Gewichtsbestimmung wurde das interscapuläre braune Fettgewebe herauspräpariert. Nach Entfernung des das braune Fettgewebe überdeckenden, weissen Fettgewebes wurde die darunter liegende Hauptmasse, wie auch die unter dem *M. spinotrapezius* und der *Latissimus dorsii* führende Lappen des interscapulären braunen Fettgewebes herauspräpariert.

Statistik

Die in den Tabellen und Abbildungen aufgeführte Werte stellen Mittelwerte aus je 6-15 Einzelwerten dar.

Es wurde der mittlere Fehler des Mittelwertes berechnet. Unterschiede zwischen zwei Mittelwerten wurden als signifikant angesehen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit $P \leqq 0{,}05$ war.

Abkürzungen

Dihydroergotamin: DHE
Noradrenalin: NA
Unveresterte oder freie Fettsäuren: FFS
Äquivalent: Äq
milli-Äquivalent: mÄq
mikro-Äquivalent: μÄq
mg%: mg/100 ml
braunes Fettgewebe: BFG
weisses Fettgewebe: WFG

3. RESULTATE

3.1. Untersuchungen zur Kälteanpassung neonater und juveniler Ratten

Die Untersuchungen wurden jeweils an satten und hungernden, neonaten und juvenilen Tieren durchgeführt. Dabei wurde die folgende Versuchsanordnung gewählt:

a) Kontrolltiere bei Zimmertemperatur
b) Versuchstiere bei akuter Kälteexposition (15 Minuten)
c) Versuchstiere bei akuter Kälteexposition und zusätzlicher NA-Injektion (t_0+15')

3.1.1. Der Einfluss von NA und akuter Kälteexposition auf die Mobilisation der FFS und der Glucose bei neonaten und juvenilen Ratten

Entwicklung der FFS-Mobilisation

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe werden in Abbildung 1 dargestellt. Bis zum 5. Postembryonaltag sind die FFS im Serum von satten neonaten Ratten in den Versuchsgruppen a, b und c deutlich höher als die entsprechende FFS im Serum von hungernden Tieren. Dagegen wurde vom 5. Postembryonaltag an im Serum von hungernden Tieren unter Bedingungen a, b und c höhere FFS-Werte bestimmt als bei den entsprechenden satten Tieren.

Der FFS-Serumspiegel zeigt bei hungernden Kontrolltieren (Zimmertemp.) im Verlaufe der ersten 25 Tage eine langsame kontinuierliche Zunahme. Demgegenüber nehmen die FFS im Serum von satten Tieren, im gleichen Zeitabschnitt langsam ab.

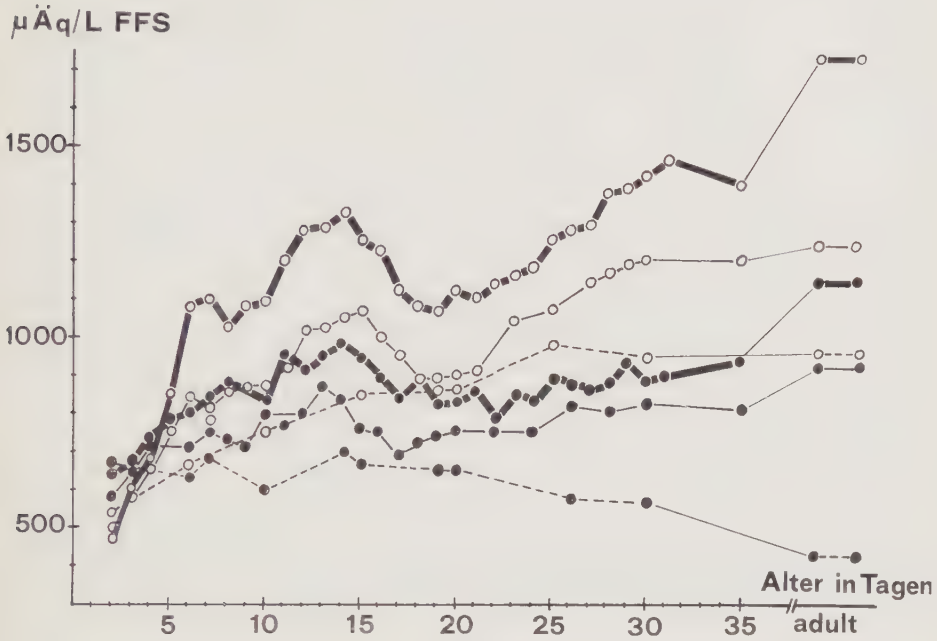

Abb. 1.

Entwicklung des FFS-Mobilisationsvermögen von neonaten und juvenilen Ratten.

hungernde Tiere, NA + Kältebelastung
hungernde Tiere, Kältebelastung
hungernde Tiere, Zimmertemperatur

satte Tiere, NA + Kältebelastung
satte Tiere, Kältebelastung
satte Tiere, Zimmertemperatur

Bei den hungernden Ratten sind die FFS im Serum nach akuter Kälteexposition und zusätzlicher NA-Gaben vom 5. Tag an durchwegs um etwa 200-300 µÄq/L höher als nach akuter Kältebelastung allein. Bei satten Tieren sind diese Unterschiede mit ca. 100-200 µÄq/L weniger gross.

Bei hungernden Tieren stellen wir in den ersten 14 Lebenstagen bei allen Versuchsgruppen einen starken Anstieg der Konzentrationen der FFS fest und zwar bei Kontrolltieren (Zimmertemperatur) um ca. 300 µÄq/L, sowie etwa 600 µÄq/L nach akuter Kälteexposition, bzw. um ca. 900 µÄq/L nach akuter Kältebelastung und zusätzlicher NA-Gabe. Die entsprechende Zunahmen der

FFS im Serum von satten Tieren betragen in der gleichen Zeitspanne etwa 30 µÄq/L bei Kontrolltieren, ca. 300 µÄq/L nach akuter Kältebelastung und etwas mehr (350 µÄq/L) nach akuter Kältebelastung und zusätzlicher NA-Injektion. Die Zunahmen der FFS von satten Tieren sind damit wesentlich geringer als diejenigen hungernder Tiere.

Vom 15.-20. Lebenstag wurde ein vermindertes Ansprechen der FFS auf akute Kältebelastung, bzw. auf akute Kältebelastung und NA-Gaben beobachtet. Bei den Grundwerten konnte in dieser Zeit kein Abweichen von der allgemeinen Tendenz festgestellt werden.

Vom 20.-35. Lebenstag wurde bei hungernden juvenilen Ratten eine weitere Zunahme der FFS nachgewiesen, und zwar sowohl nach akuter Kälteexposition als auch nach akuter Kälteexposition und zusätzlicher NA-Injektion. Am 35. Lebenstag erreichen die FFS im Serum die Werte von 1210 ± 33 µÄq/L nach akuter Kältebelastung und 1470 ± 76 µÄq/L nach Kälteexposition und NA-Gabe. Die Zunahmen der FFS bei den entsprechenden satten Tieren sind zur gleichen Zeit weniger gross: es werden die Werte von 820 ± 44 µÄq/L nach Kälteexposition, bzw. 940 ±32 µÄq/L nach Kälteexposition und zusätzlicher NA-Injektion erreicht. Am 35. Lebenstag haben hungernde und satte Tiere nach akuter Kälteexposition die jeweiligen Maximalwerte der FFS-Mobilisation von adulten Tieren nahezu erreicht. Demgegenüber kann bei Tieren bei akuter Kältebelastung und zusätzlicher NA-Gaben bis zum Erreichen des Serum-FFS-Spiegel adulter Ratten eine weitere Zunahme nach dem 35. Lebenstag um etwa 200 µÄq/L bei satten und um 350 µÄq/L bei hungernden Tieren festgestellt werden.

Entwicklung der Glucose-Mobilisation

Die Versuchsanordnung die zu Beginn dieses Kapitels beschrieben worden ist (a., b. und c.) wurde beibehalten. Die Resultate dieser Untersuchungsreihe werden in Abbildung 2 dargestellt. Die Konzentrationen der Glucose im Serum von satten und hungernden Kontrolltieren (bei Zimmertemperatur) nehmen während der 35 tägigen Versuchsdauer langsam und kontinuierlich zu. Die Zunahmen betragen für beiden Gruppen etwa 40 mg%. Wie es aus Abbildung 2 hervorgeht, sind die Glucose-Konzentrationen im Serum von satten Tieren (unter Bedingungen a., b. und c.) während der ganzen Versuchsperiode von 2-35 Tagen durchschnittlich um etwa 50-60 mg% höher als die entsprechenden Glucose-Werte von hungernden Tieren in der gleichen Zeitspanne. Eine Paralellität der beiden Glucose-Mobilisationskurven nach akuter Kältebelastung, bzw. nach akuter Kältebelastung und NA-Injektionen ist wiederum sowohl bei satten als auch bei hungernden Tieren feststellbar. Dagegen sind die bereits für die FFS-Mobilisationskurven beschriebenen Niveau-Unterschiede zwischen Tieren mit Kältebelastung und solchen nach Kältebelastung und zusätzlichen NA-Gaben in den beiden Gruppen der satten und hungernden Tiere eher gering.

Vom 4.-6. Lebenstag wurde bei Tieren nach akuter Kältebelastung und NA-Gaben eine starke Zunahme der Glucose-Konzentrationen im Serum von sowohl satten als auch von hungernden Tieren festgestellt. In diesem Zeitabschnitt beträgt die Zunahme für beiden Gruppen durchschnittlich 60 mg%. Dagegen konnten wir nach nur akuter Kälteexposition nur eine kleinere Zunahme zwischen dem 5. und

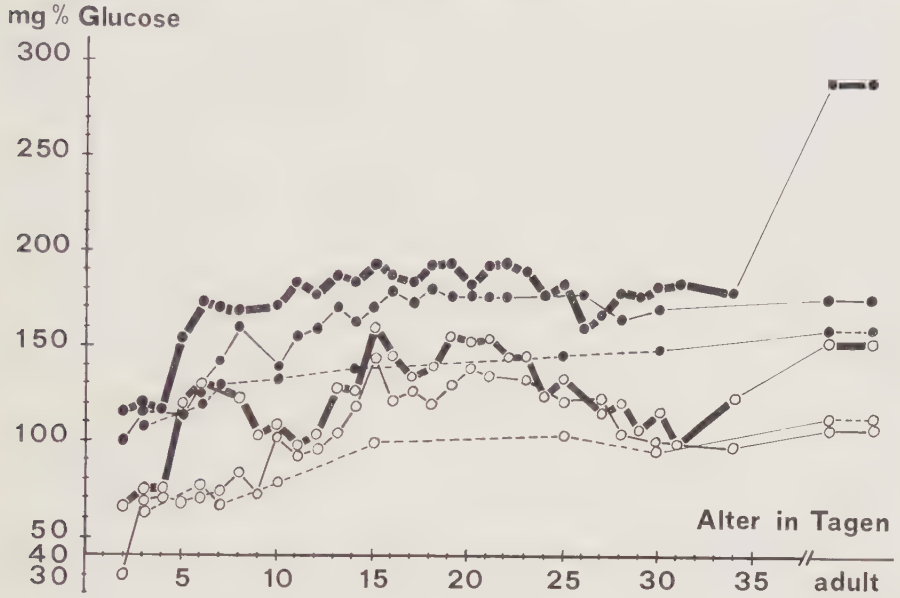

ABB. 2.

Entwicklung des Glucose-Mobilisationsvermögen von neonaten und juvenilen Ratten.

○——○ Hungernde Tiere, NA + Kältebelastung
○——○ hungernde Tiere, Kältebelastung
○ - - - - ○ hungernde Tiere, Zimmertemperatur

●——● satte Tiere, NA + Kältebelastung
●——● satte Tiere, Kältebelastung
● - - - - ● satte Tiere, Zimmertemperatur

8. Lebenstag bei satten Tieren um 45 mg%, und zwischen dem 7. und 15. Lebenstag bei hungernden Tieren um etwa 70 mg% fessttellen.

Vom 7. Lebenstag an wird bei satten Tieren bei etwa 160-170 mg% Glucose nach Kälteexposition, sowie bei 180-190 mg% nach akuter Kältebelastung und NA-Gaben eine Plateaubildung festgestellt. Dagegen werden bei hungernden Tieren grössere Schwankungen der Glucose-Konzentrationen im Serum beobachtet. So wird zwischen dem 6. und etwa 11. Lebenstag, sowie zwischen dem 21. und 31. Lebenstag ein Absinken der Glucose-Konzentrationen im Serum nach Kältebelastung bzw. nach Kältebelastung und NA-Gaben beobachtet: etwa zu

gleicher Zeit wo bei den entsprechenden Tieren ein starkes Ansteigen der FFS im Serum nachweisbar ist.

Die Ueberlebensrate juveniler Ratten bei chronischer Kältebelastung

Wir stellten fest, dass neonate Ratten eine Kältebelastung bei 6 ± 1° C nicht länger als 30 Minuten überleben können. Wir ermittelten daher das Alter der juvenilen Tiere, von dem an ein Ueberleben (unbegrenzt) möglich war. Die Versuche wurden mit je 20 Ratten pro Altersgruppe, die aus mehreren Würfen stammten durchgeführt. Die Angaben wurden von satten Tieren ohne Beisein des Muttertieres gewonnen.

Unsere Ratten im Alter von 2-7 Tagen starben bereits nach einer 30 minütigen Kältebelastung (6±1° C) bis zu 90%. Durch die Anwesenheit des Muttertieres kann die Ueberlebenszeit nur unwesentlich, nämlich nur um 4-5 Stunden verlängert werden. Als eine für die Reifung der Thermoregulation wichtige Periode muss die Zeit zwischen dem 12. und 14. Postembryonaltag angesehen werden, da am 13. Tag bereits 50% der Tiere, am 14. Postembryonaltag sogar 90% der Tiere eine chronische Kältebelastung überleben.

3.1.2. Der Einfluss von Sympathicolytica auf den FFS und Glucose-Spiegel im Serum von juvenilen Tieren

Es gelangten satte und hungernde Ratten im Alter von 5, 10, 14, 20 und 28 Tagen zur Untersuchung. Ein Teil der Tiere wurde mit Syrosingopin (0,3 mg/kg i.p. 24 Stunden vor Versuchsbeginn) und mit Guanethidin (5 mg/kg i.p. 180′ Minuten vor Versuchsbeginn) vorbehandelt, ein anderer Teil von etwa 10 Tieren diente als Kontrolle.

Sowohl Versuchstiere als auch die Kontrollen wurden zu Versuchsbeginn akut der Kälte exponiert.

Der Einfluss von Sympathicolytica auf die FFS im Serum

Die Ergebnisse werden in Tabelle 1 dargestellt. Bei 5 Tage alten satten und hungernden Tieren konnten wir sowohl mit Syrosingopin als auch mit Guanethidin keine signifikante Hemmung der FFS-Mobilisation feststellen. Am 10. Lebenstag war nur mit Guanethidin eine signifikante Hemmung der FFS-Mobilisation nachweisbar und zwar um etwa 12% bei satten und um 13% bei hungernden Tieren. Erst vom 14. Lebenstag an war eine grössere Hemmung der FFS-Mobilisation sowohl durch Syrosingopin als auch durch Guanethidin festzustellen. Am 28. Lebenstag beträgt die Hemmwirkung ca. 40% für Syrosingopin und etwa 50% für Guanethidin bei satten Tieren. Für hungernde Tiere betragen die entsprechenden Werte etwa 20% (mit Syrosingopin) und 30% (mit Guanethidin).

	Alter in Tagen	SATTE TIERE		HUNGERNDE TIERE	
		% FFS	% Glucose	% FFS	% Glucose
Syrosingopin	5.	0	+18 S	−3 NS	+27 S
	10.	−6 NS	−18 NS	−12 NS	−17 S
	14.	−7 NS	−4 NS	−15 S	+16 S
	20.	−28 S	−8 NS	−17 S	+12 NS
	28.	−38 S	0	−22 S	+7 NS
Guanethidin	5.	−10 NS	+8 NS	−14 NS	+100 S
	10.	−12 S	−9 NS	−13 S	+10 S
	14.	−8 S	0	−23 S	+16 S
	20.	−17 S	−9 NS	−48 S	+23 S
	28.	−51 S	−2 NS	−32 S	+24 S

TABELLE 1*a*

Prozentuale Veränderung der FFS- und der Glucose-Mobilisation von juvenilen Ratten in der Kälte durch Syrosingopin und Guanethidin.
Ns = $p > 0{,}05$, S = $p \leqq 0{,}05$

	Alter in Tagen	SATTE TIERE		HUNGERNDE TIERE	
		FFS $\mu Äq/L$	Glucose mg %	FFS $\mu Äq/L$	Glucose mg %
Syrosingopin	5.	751 ± 20	150 ± 7	720 ± 42	90 ± 13
	10.	750 ± 32	132 ± 6	757 ± 80	83 ± 6
	14.	778 ± 77	155 ± 8	909 ± 68	133 ± 7
	20.	545 ± 20	161 ± 13	754 ± 32	154 ± 6
	28.	504 ± 26	165 ± 7	930 ± 59	114 ± 6
Guanethidin	5.	678 ± 55	137 ± 5	740 ± 64	142 ± 6
	10.	699 ± 55	141 ± 10	746 ± 27	110 ± 5
	14.	772 ± 32	161 ± 6	820 ± 67	134 ± 8
	20.	630 ± 42	160 ± 15	473 ± 42	168 ± 6
	28.	399 ± 20	163 ± 7	814 ± 27	130 ± 5
Kontrollen akute Kälte	5.	750 ± 37	127 ± 8	741 ± 46	71 ± 4
	10.	797 ± 26	155 ± 14	857 ± 33	100 ± 2
	14.	841 ± 29	161 ± 12	1070 ± 41	115 ± 6
	20.	762 ± 55	176 ± 20	909 ± 27	137 ± 12
	28.	815 ± 63	166 ± 12	1195 ± 60	105 ± 10

TABELLE 1*b*

Veränderungen der FFS- und der Glucose-Mobilisation von juvenilen Ratten in der Kälte durch Syrosingopin und Guanethidin

Der Einfluss von Sympathicolytica auf die Konzentrationen der Glucose im Serum

Bei satten Tieren zeigten die beiden Pharmaka Syrosingopin und Guanethidin keine deutliche Wirkung auf die Glucose-Mobilisation (Tab. 1). Bei hungernden Tieren ist die Wirkung von Syrosingopin bei allen untersuchten Altersstufen (5, 10, 14, 20 und 28 Tage) ebenfalls nicht ausgeprägt. Demgegenüber konnte mit Guanethidin eine signifikante Zunahme der Glucose-Konzentrationen im Serum von hungernden Tieren festgestellt werden.

3.2. Untersuchungen zur Kälteanpassung adulter Tiere

Die Versuche wurden auch in diesen Versuchsreihen an satten und an hungernden Tieren durchgeführt.

Es gelangten wiederum:

a) Kontrolltiere bei Zimmertemperatur
b) Versuchstiere nach chronischer Kältebelastung
c) Versuchstiere nach chronischer Kältebelastung und zusätzlicher NA-Gabe (t_0+15′)

zur Untersuchung.

Am ersten Tag der Versuchsreihe wurden die Tiere nur einer akuten Kältebelastung von 15 Minuten Dauer ausgestzt. Den chronisch kälteexponierten Tieren der folgenden Tage wurden jeweils am Versuchstag zusätzlich NA (t_0+15′) verabreicht.

3.2.1. Der Einfluss von NA und chronischer Kältebelastung auf die Mobilisation der FFS und der Glucose bei adulten Tieren

Die Aenderungen der FFS im Serum von adulten Ratten bei chronischer Kältebelastung

Die Mobilisation der FFS, dargestellt in Abbildung 3, zeigt sowohl bei satten als auch bei hungernden Tieren deutliche Unterschiede, die den einzelnen Untersuchungsreihen entsprechen (a., b. und c.). Die FFS im Serum unserer Kontrolltiere (Zimmertemperatur) betrugen 430 ± 27 µÄq/L bei satten und 950 ± 45 µÄq/L bei hungernden Tieren. Nach einer 15 minütigen Kältebelastung, also im Akut-Versuch, stellten wir einen massiven Anstieg der FFS im Serum fest, und zwar von 430 ± 27 µÄq/L auf 930 ± 18 µÄq/L bei satten und von 950 ± 45 µÄq/L auf 1348 ± 100 µÄq/L bei hungernden Tieren. Einer zusätzlichen Gabe von NA im Akut-Versuch entspricht eine weitere Zunahme der FFS im Serum, nähmlich von 930 ± 18 µÄq/L auf 1154 ± 70 µÄq/L bei satten und von 1348 ± 100 µÄq/L auf 1756 ± 140 µÄq/L bei hungernden Tieren. Schon nach 24 Stunden Kälteexposition werden nach einer NA-Injektion mit 1003 ± 13 µÄq/L bei satten

und 1432 ± 45 µÄq/L bei hungernden Tieren bedeutend weniger FFS im Serum nachgewiesen als im Akut-Versuch. Nach einer 24 stündigen Kältebelastung allein betrugen die entsprechende Abnahmen der FFS:-140 µÄq/L bei satten und -265 µÄq/L bei hungernden Tieren.

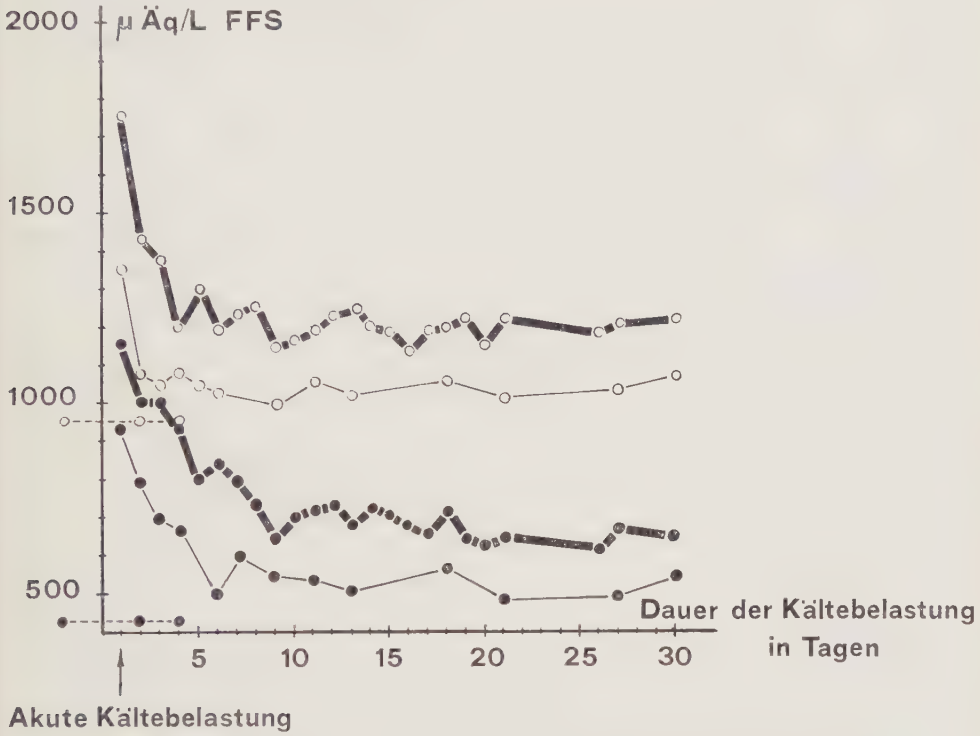

ABB. 3.

Mobilisation der FFS bei akuter und chronischer Kältebelastung adulter Ratten.

○——○ hungernde Tiere, NA + Kältebelastung
○——○ hungernde Tiere, Kältebelastung
○ - - - - ○ hungernde Tiere, Zimmertemperatur

●——● satte Tiere, NA + Kältebelastung
●——● satte Tiere, Kältebelastung
● - - - - ● satte Tiere, Zimmertemperatur

Etwa vom 5.-8. Tag der chronischen Kältebelastung an sind die festgestellten Serum-FFS von sowohl satten als auch von hungernden Tieren im Verlaufe unserer Versuchsperiode konstant. Die jeweiligen Niveaus der FFS sind für satte Tiere mit ca. 550 µÄq/L (chronische Kältebelastung) und etwa 700 µÄq/L (chron. Kältebelastung und zusätzl. NA-Injektion), bzw. bei etwa 1050 µÄq/L (chron. Kälteexposition) und bei ca. 1200 µÄq/L (chron. Kälteexposition und NA-Gaben) bei hungernden Tieren feststellbar.

Die Aenderungen der Glucose-Konzentrationen im Serum von adulten Ratten bei chronischer Kältebelastung

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind in Abbildung 4 dargestellt. Die Glucose-Konzentrationen im Serum von adulten Kontrolltieren (Zimmertemperatur) betrug für satte Tiere 158 ± 8 mg%, während wir bei hungernden

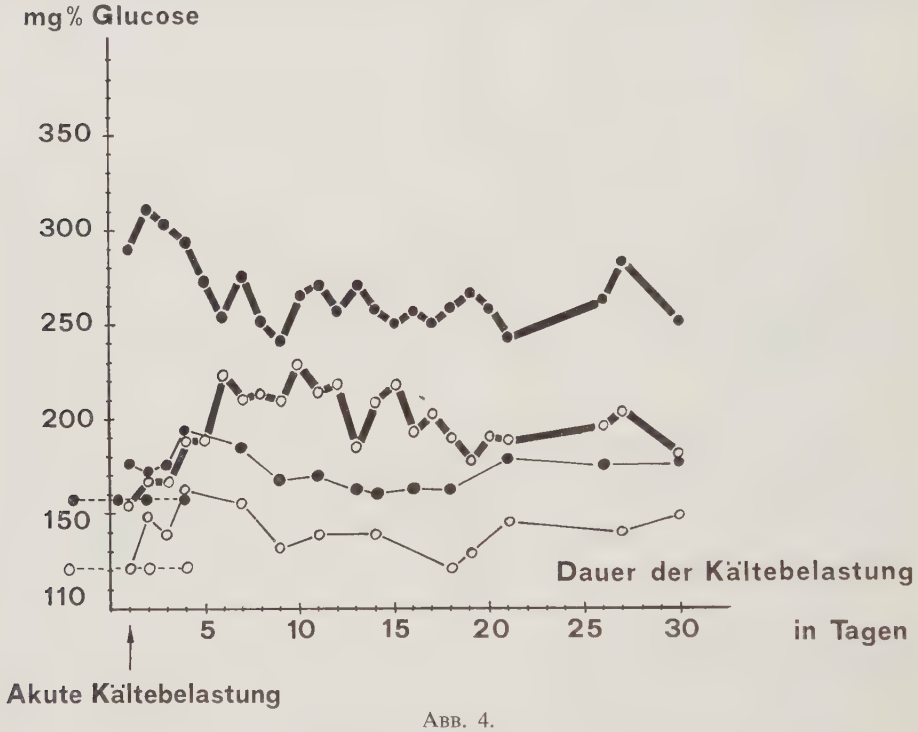

Abb. 4.

Mobilisation der Glucose bei akuter und chronischer Kältebelastung adulter Ratten.

hungernde Tiere, NA + Kältebelastung
hungernde Tiere, Kältebelastung
hungernde Tiere, Zimmertemperatur
satte Tiere, NA + Kältebelastung
satte Tiere, Kältebelastung
satte Tiere, Zimmertemperatur

Tieren eine solche von 122 ± 5 mg% bestimmten. Akute Kälteexposition von 15 Minuten Dauer (1. Tag) verursachte bei satten Tieren eine nur geringe Zunahme der Serum-Glucose und zwar von 158 ± 8 mg% auf 176 ± 10 mg%, dagegen war im gleichen Versuch bei hungernden Tieren keine Zunahme feststellbar.

Nach zusätzlicher NA-Gabe konnte im Akut-Versuch bei satten Tieren eine starke Zunahme der Glucose-Konzentrationen im Serum von 176 ± 10 mg%

auf 290 ± 29 mg% festgestellt werden; bei hungernden Tieren führte die gleiche Belastung nur zu einer geringen Zunahme der Serum-Glucose um nur 33 mg%. Während der chronischen Kältebelastung konnte sowohl bei satten als auch bei hungernden Tieren von etwa dem 7. Tag der Belastung an eine Stabilisierung der Glucose-Werte festgestellt werden; die Konzentrationen der Glucose sind mit etwa 175 mg% (satte Tiere), bzw. mit 140 mg% (hungernde Tiere) nur wenig höher als diejenigen der Kontrolltiere.

Bei chronischer Kälteexposition und zusätzlichen NA-Gaben nehmen die Konzentrationen der Glucose im Serum von statten Tieren bis zum 5. Tag ab und bleiben dann im Verlauf der Versuchsdauer bei etwa 250 mg% konstant. Dagegen wurde bei hungernden Tieren in dieser Periode eine Steigerung der Glukose-Mobilisation verzeichnet.

Bei hungernden Tieren steigen die Konzentrationen der Glucose im Serum von 154 ± 6 mg% auf 229 ± 11 mg% an. Anschliessend (vom 10. Tag an) wird auch in dieser Gruppe eine Stabilisierung der Glucose-Werte bei etwa 190 mg% festgestellt.

3.2.2. Der Effekt von Sympathicolytica auf den FFS und Glucose-Spiegel im Serum von adulten Ratten

Satte und hungernde adulte Tiere wurden 14 Tage lang chronisch der Kälte exponiert.

Um die Wirkung von Sympathicolytika auf die durch Kälteexposition, bzw. Kälteexposition und zusätzlicher NA-Injektionen verursachte Mobilisation der freien Fettsäuren und der Glucose zu prüfen, wurden die 3 Pharmaka Syrosingopin, Propranolol und DHE den erwähnten Tieren appliziert.

Den Kälteexponierten hungernden und satten adulten Tieren wurden tägliche Dosen von je 0,1 mg/kg Körpergewicht Syrosingopin i.p. verabreicht, die letzte Gabe 24 Stunden vor Versuchsbeginn.

Kälteexponierten hungernden und satten Tieren mit zusätzlichen NA-Gaben am Versuchstag wurden in zwei Versuchsreihen mit je 2 × 1 mg/kg Körpergewicht täglich entweder mit Propranolol oder mit DHE vorbehandelt; die letzte Dosis erhielten die Tiere 90 Minuten vor Versuchsbeginn.

Am ersten Tag der Kältebelastung wurden die Tiere nur akut, also 15 Minuten lang, der Kälte exponiert.

Der Einfluss von Sympathicolytica auf die FFS-Mobilisation

Die in Tabelle 2 dargestellten Ergebnisse zeigen eine starke Hemmung der Kälte verursachte FFS-Mobilisation durch Syrosingopin, und zwar um etwa 49% bei satten und ca. 30% bei hungernden Tieren. Ebenfalls im Akut-Versuch verhindern Propranolol und DHE sowohl bei satten als auch bei hungernden

Tieren die durch das exogen zugeführten NA bewirkte FFS-Mobilisation vollständig, die durch akute Kältebelastung verursachte Anstieg der FFS im Serum kann jedoch nur partiell gehemmt werden. Die Hemmeffekte von Propranolol und DHE auf die Mobilisation der FFS betragen zwischen 45 und 57% bei satten und bei hungernden Tieren.

Bereits 24 Stunden später ist eine deutliche Abnahme der Hemmwirkungen bei allen drei Pharmaka zu verzeichnen: bei Syrosingopin nur noch etwa 20% für satte und 15% für hungernde Tiere, bei Propranolol ca. 40% für satte und 31% für hungernde Tiere, sowie bei DHE 35% für satte und 41% für hungernde Tiere.

Im weiteren Verlauf unserer Versuchsperiode wird eine weitere Abschwächung der Hemmwirkungen der drei Pharmaka festgestellt: die Mobilisationshemmungen betragen am 14. Versuchstag nur noch zwischen 16 und 28%.

Der Einfluss von Sympathicolytica auf die Glucose-Mobilisation adulter Ratten

Wie aus den in Tabelle 2 dargestellten Ergebnissen hervorgeht, hat Syrosingopin auf die Glucose-Mobilisation sowohl bei satten als auch bei hungernden adulten Ratten nach chronischer Kälteexposition keinen deutlichen Einfluss. Einzig bei akuter Kältebelastung ist eine geringe Zunahme der Glucose-Freisetzung von etwa 7% bei satten Tieren und eine deutlichere Zunahme von ca. 30% bei hungernden Tieren festzustellen. Ebenso wurden durch Propranolol während akuter

	Tagen in Kälte	SATTE TIERE		HUNGERNDE TIERE	
		% FFS	% Glucose	% FFS	% Glucose
Propranolol	1.	−57 S	0	−44 S	+29 S
	2.	−41 S	−7 NS	−31 S	−12 NS
	6.	−41 S	−5 NS	−23 S	−20 S
	14.	−24 S	+6 NS	−28 S	0
DHE	1.	−56 S	−29 S	−52 S	+4 NS
	2.	−35 S	−39 S	−41 S	−15 S
	6.	−28 S	−18 S	−21 S	−25 S
	14.	−16 S	−29 S	−28 S	−34 S
Syrosingopin	1.	−49 S	+7 NS	−29 S	+30 S
	2.	−20 S	+19 S	−15 S	−3 NS
	6.	−14 S	−19 S	−23 S	−19 S
	14.	−26 S	+8 NS	−22 S	+4 NS

TABELLE 2*a*

Prozentuale Veränderung der FFS- und der Glucose-Mobilisation von adulten Ratten bei chron. Kältebelastung durch Propranolol, DHE, sowie Syrosingopin.
NS = $p > 0{,}5$, S = $p \leqq 0{,}05$

TABELLE 2*b*

Veränderung der FFS- und der Glucose-Mobilisation von adulten Ratten bei chron. Kältebelastung durch Propranolol, DHE, sowie Syrosingopin

	Tage in Kälte	SATTE TIERE				HUNGERNDE TIERE			
		FFS µ Äq/L	Glucose mg %	Δ K. I — Vers. FFS	Δ K. I — Vers. Glucose	FFS µ Äq/L	Glucose mg %	Δ K. I — Vers. FFS	Δ K. I — Vers. Glucose
Propranolol	1.	495 ± 27	291 ± 25	−659	+1	978 ± 52	199 ± 19	−778	+45
	2.	588 ± 15	290 ± 31	415	−22	983 ± 38	147 ± 20	−449	−21
	6.	493 ± 40	242 ± 39	−352	−12	926 ± 57	179 ± 17	−274	−44
	14.	547 ± 20	274 ± 12	−178	+16	831 ± 27	206 ± 21	−338	+1
DHE	1.	510 ± 43	205 ± 21	−644	−85	841 ± 32	161 ± 22	−915	+7
	2.	652 ± 36	189 ± 27	−351	−123	846 ± 34	143 ± 12	−586	−25
	6.	605 ± 10	208 ± 12	−240	−46	941 ± 45	167 ± 26	−259	−56
	14.	609 ± 38	182 ± 20	−116	−76	876 ± 38	136 ± 21	−347	−69
		FFS	Glucose	Δ K. II — Vers. FFS	Δ K. II — Vers. Glucose	FFS	Glucose	Δ K. II — Vers. FFS	Δ K. II — Vers. Blucose
Syrosingopin	1.	475 ± 20	187 ± 10	−455	+12	959 ± 38	158 ± 8	−389	+37
	2.	528 ± 18	201 ± 15	−162	+32	915 ± 62	144 ± 29	−168	−4
	6.	428 ± 60	156 ± 26	−72	−36	790 ± 50	126 ± 13	−240	−30
	14.	374 ± 35	184 ± 5	−136	+14	799 ± 42	144 ± 16	−231	+5
Kontrollen I.	1.	1154 ± 70	290 ± 29			1756 ± 140	154 ± 16		
	2.	1003 ± 13	312 ± 25			1432 ± 45	168 ± 7		
	6.	845 ± 44	254 ± 9			1200 ± 86	223 ± 14		
	14.	725 ± 41	258 ± 18			1214 ± 58	205 ± 17		
Kontrollen II.	1.	930 ± 18	175 ± 10			1348 ± 100	121 ± 5		
	2.	790 ± 16	169 ± 7			1083 ± 91	148 ± 14		
	6.	500 ± 26	192 ± 7			1030 ± 60	156 ± 4		
	14.	510 ± 36	170 ± 18			1030 ± 65	139 ± 24		

und chronischer Kälteexposition keine eindeutigen Hemmungs- oder Steigerungs-Effekte auf die Glucose-Mobilisation festgestellt, mit Ausnahme von hungernden Tieren bei akuter Kälteexposition eine Zunahme von 29%.

Dagegen bewirkte DHE sowohl bei satten als auch bei hungernden Tieren bei akuter und chronischer Kältebelastung mit Werten zwischen 15 und 40% durchwegs eine Hemmung der Glucose-Mobilisation.

3.3. Untersuchungen am interscapulären braunen Fettgewebe

3.3.1. Postembryonales Körperwachstum und Wachstum des interscapulären braunen Fettgewebes

Das Körperwachstum und das Wachstum des interscapulären BFG von juvenilen Ratten im Alter bis zu 35 Tagen wird in Abbildung 5 dargestellt. Bis zum 35. Lebenstag zeigen unsere juvenile Ratten eine kontinuierliche Gewichts-

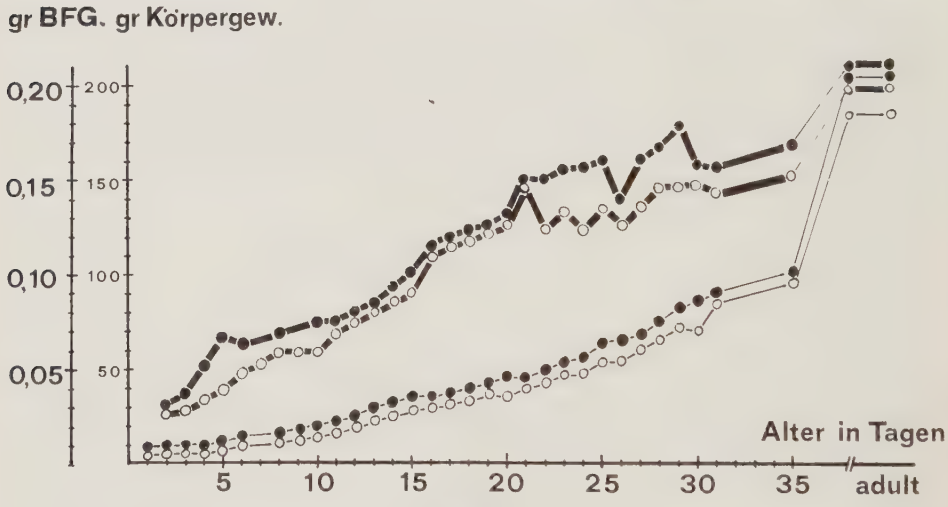

Abb. 5.

Postnatales Körperwachstum und die Entwicklung des interscapulären BFG.

○——○ hungernde Tiere, BFG
○——○ hungernde Tiere, KG
●——● satte Tiere, BFG
●——● satte Tiere, Kg

zunahme mit einer täglichen Zuwachsrate von etwa 4 g. Das interscapuläre BFG nimmt bis zum 21. Lebenstag am Gewicht schnell zu, nämlich von etwa 30 mg auf 150 mg. Nach dem 21., Lebenstag ist eine deutliche Verlangsamung der Gewichtszunahmen des interscapulären BFG festzustellen: von etwa 150 mg auf 168 mg (35. Lebenstag). Am 35. Lebenstag besitzen die 100 g schweren Ratten

ein interscapuläres BFG von 168 mg, welches nahezu die Masse desjenigen adulter Tiere erreicht.

Wird das Gewicht des interscapulären, BFG auf das jeweilige Körpergewicht bezogen (Masse BFG/100 g Körpergewicht, s. Abb. 6), so zeigt sich, dass der Quotient BFG/Körpergewicht im Verlaufe der Entwicklung sowohl bei satten als auch bei hungernden Tieren (Ausnahme: zwischen dem 1. und etwa dem 10. Lebenstag) kontinuierlich abnimmt. Bei dem der satten Tiere verzeichnen wir eine deutliche vorübergehende Gewichtszunahme des interscapulären BFG zwischen dem 1. und 10. Lebenstag.

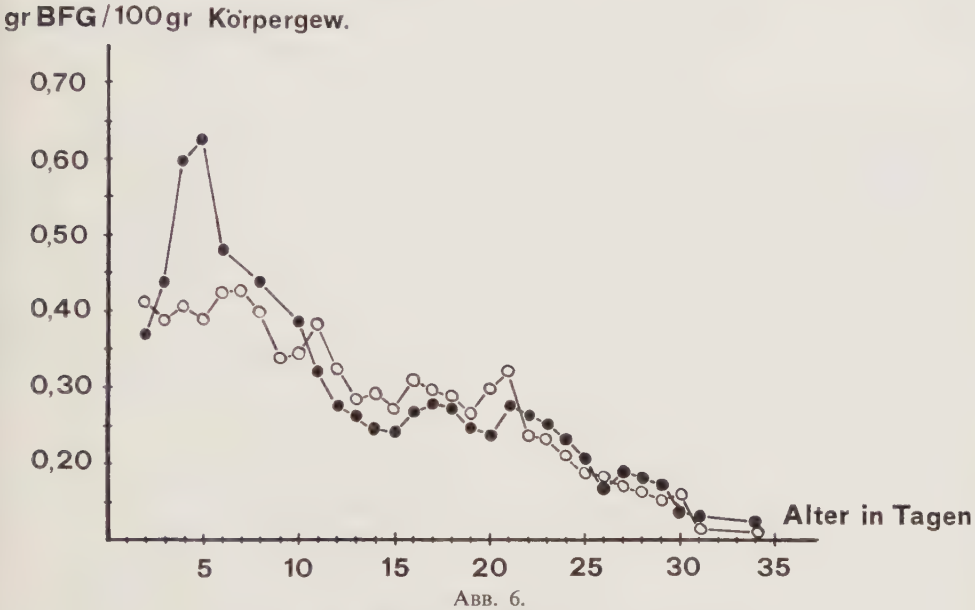

Abb. 6.

Veränderungen der relativen BFG-Gewichte
von juvenilen Ratten im Laufe der postnatalen Entwicklung.

○———○ hungernde Tiere
●———● satte Tiere

3.3.2. Gewichtsänderungen des interscapulären BFG während chronischer Kälteexposition von adulten Ratten

Gewichtsänderungen adulter Ratten bei chronischer Kälteexposition

Die Gewichtszunahmen adulter Tiere bei Zimmertemperatur bleiben, wie es aus Abbildung 7 hervorgeht, während unsere Beobachtungsperiode gleichmässig. Die jeweiligen Gewichtsabnahmen, welche nach 20 Stunden Hunger festgestellt werden sind im Verlauf der Beobachtungsperiode nahezu konstant.

Kälteexposition verursacht einen deutlichen Gewichtsverlust zwischen dem 1. und 4. Tag der chronischen Kältebelastung, welcher bei hungenden Tieren erwartungsgemäss grösser ist als bei satten Tieren. Der Gewichtsdifferenz zwischen satten und hungernden Tieren bleibt während chronischer Kältebelastung praktisch gleich gross. Vom etwa dem 18. Tag der Kälteexposition an ist unter den genannten Bedingungen eine Wachstumsverlangsamung zu beobachten.

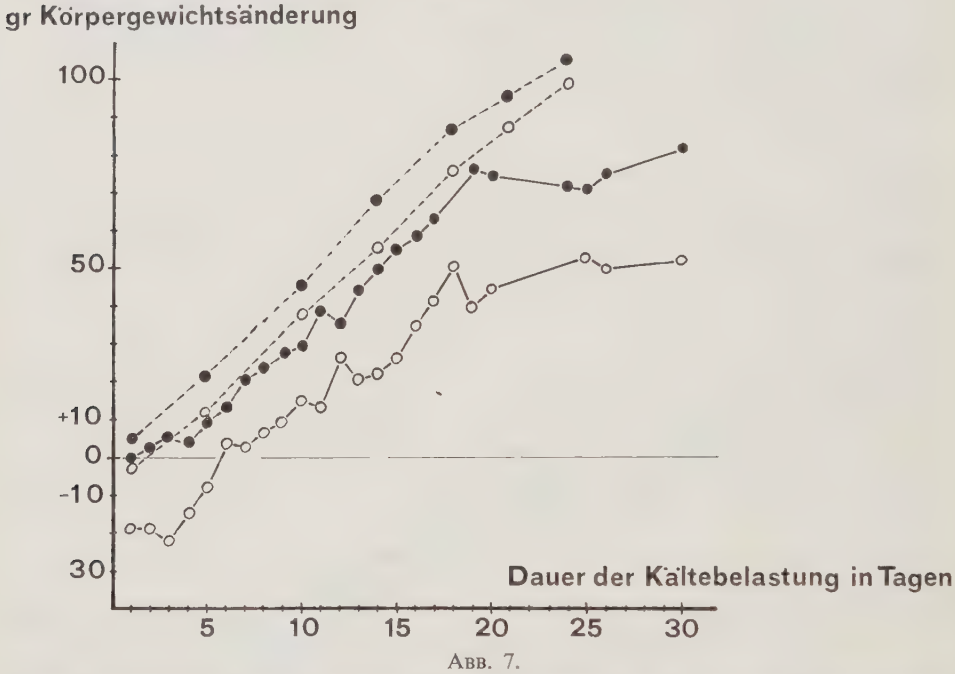

Abb. 7.

Körperwachstum von adulten Ratten bei Zimmertemperatur und chronischer Kältebelastung.

○——○ hungernde Tiere
○ - - - - - ○ hungernde Tiere, Zimmertemperatur

●——● satte Tiere
● - - - - - ● satte Tiere, Zimmertemperatur

Gewichtsänderungen des interscapulären BFG bei chronischer Kältebelastung von adulten Ratten

Das Wachstum des interscapulären BFG von adulten Ratten ist bei Zimmertemperatur (Kontrollen) im Vergleich zum Körperwachstum sehr langsam. Die Gewichtszunahme beträgt während 1-30 Tagen nur etwa 50 mg. Chronische Kältebelastung verursacht eine deutliche Hypertrophie des interscapulären BFG in den ersten 10 Tagen der Belastung. Das Wachstum des interscapulären BFG nach dem 10. Tag der Kälteexposition ist deutlich verlangsamt. Bei satten Tieren beträgt die

total nachgewiesene Gewichtszunahme am 30. Tag der chronischen Kälteexposition nahezu 200%. Bei hungernden Tieren wird nach einer anfänglichen Gewichtsabnahme (zwischen dem 1. und 4. Tag) ebenfalls eine Gewichts-Zunahme des interscapulären BFG um etwa 90% am 30. Tag der Belastung festgestellt. Die Wachstumskurven des BFG von satten und hungernden Tieren verlaufen vom 4. Tag der Kältebelastung an nahezu paralell; die am 4. Tag bereits nachgewiesene Gewichtsdifferenz nach 20 Stunden Hunger wird im Verlaufe unserer Beobachtungsperiode nicht wesentlich verändert.

3.3.3. Gewichtsänderungen des denervierten interscapulären BFG bei chronischer Kältebelastung

Die Denervierungen wurden nach der Methode von Hausberger (1934), aber im Gegensatz zu seinen Angaben, bilateral durchgeführt (s. auch Kapitel: Material und Methoden). Die Tiere wurden vom 3. Tag nach erfolgter Operation an bei 6 ± 1° C für 14 Tage chronisch der Kälte ausgesetzt. Die auf 100 g Körpergewicht bezogenen Gewichte des interscapulären BFG (Tab. 3) zeigen, dass die Denervierung des interscapulären BFG bei unseren adulten Ratten zu einer

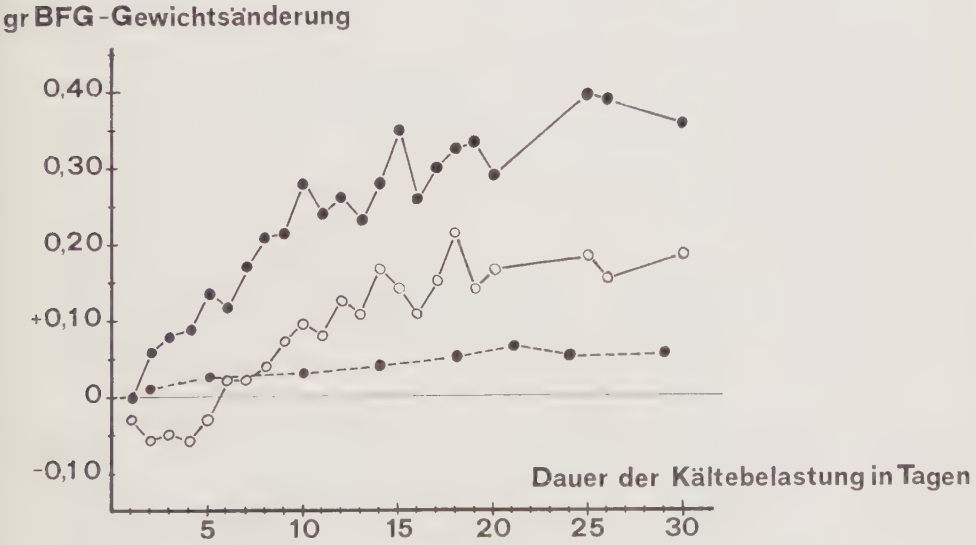

Abb. 8.

Veränderungen der interscapulären BFG-Gewichte von adulten Ratten bei chronischer Kältebelastung.

○———○ hungernde Tiere

●———● satte Tiere

●- - - - - ● satte Tiere, Kontrollen (22° C)

TABELLE 3*a*

Prozentuale Veränderungen der interscapulären BFG-Gewichte, sowie der FFS- und der Glucose-Mobilisation von adulten Ratten bei chron. Kältebelastung als Folge der Denervierung des interscap. BFG. NS = $p > 0{,}05$, S = $p \leqq 0{,}05$

	Tage in Kälte	SATTE TIERE			HUNGERNDE TIERE		
		% BFG	% FFS	% Glucose	% BFG	% FFS	% Glucose
Interscap. BFG denerviert.	1.		−19 S	−7 NS		−27 S	+27 S
	2.		−15 S	−18 S		−18 S	+12 NS
	4.	−22	−13 S	0	+4	−4 NS	−2 NS
	7.	−42	−11 NS	+5 NS	−40	−6 S	−6 NS
	8.	−48	+4 NS	+15 NS	−25	−7 NS	−6 NS
	9.	−53	+8 NS	+18 S	−23	−5 NS	−8 NS
	10.	−55	−2 NS	−5 NS	−44	−2 NS	−6 NS
	14.	−45	−3 NS	−4 NS	−49	−5 NS	−5 NS
Sham-operierte Tiere	1.		−9 NS	−9 NS		−9 NS	−5 NS
	10.	+2	−6 NS	−9 NS	+2	−5 NS	−4 NS
BFG-Exstirpation	1.		−30 S	−6 NS		- 34 S	+20 S

TABELLE 3*b*

Veränderungen der interscapulären BFG-Gewichte, sowie der FFS- und der Glucose-Mobilisation von adulten Ratten bei chron. Kältebelastung als Folge der Denervierung des interscap. BFG.

	Tage in Kälte	SATTE TIERE			HUNGERNDE TIERE		
		gr BFG/100 gr K.G.	FFS μ Äq/L	Glucose mg %	gr BFG/100 gr K.G.	FFS μ Äq/L	Glucose mg %
Interscap. BFG. denerviert Chron. Kältebelastung +NA (t_0+15′).	1.		983±43	270±12		1275±72	196±17
	2.		850±52	254±25		1175±61	189±13
	4.	0,088	819±61	294±31	0,072	1153±51	185±25
	7.	0,083	702±72	290±36	0,065	1162±28	198±24
	8.	0,084	765±68	290±26	0,079	1160±43	200±29
	9.	0,081	701±40	283±22	0,075	1090±74	192±15
	10.	0,074	717±39	252±35	0,065	1137±47	216±22
	14.	0,090	702±33	247±25	0,060	1157±32	216±17
Kontrolltiere BFG — unoperiert Chron. Kältebelastung + NA (t_0+15′)	1.		1154±70	290±29		1756±70	154±6
	2.		1003±13	312±25		1432±45	168±7
	4.	0,113	938±41	293±29	0,069	1205±69	190±10
	7.	0,144	795±50	277±25	0,109	1233±35	211±20
	8.	0,162	737±50	252±14	0,106	1250±50	213±17
	9.	0,171	650±87	240±8	0,098	1153±58	210±16
	10.	0,166	734±71	266±25	0,117	1163±58	229±11
	14.	0,163	725±91	258±18	0,117	1214±54	205±7
Sham-operierte Tiere, NA (t_0+15′).	1.		1050±90	263±20		1594±105	146±25
	10.	0,169	690±50	241±10	0,120	1146±75	208±17
BFG-Exstirpation, NA (t_0+15′)	1.		804±175	272±52		1151±130	185±11

Hemmung der kältebedingten Hypertrophie führt. Sham-operierte Tiere zeigen keine vergleichbaren Hemmeffekte und verhalten sich also wie nicht operierte Tiere.

Zusätzlich wurden beidseitig denervierte adulte Ratten 15 Tage lang bei Zimmertemperatur gehalten. Es konnte hierbei keine Gewichtszunahme des interscapulären BFG festgestellt werden.

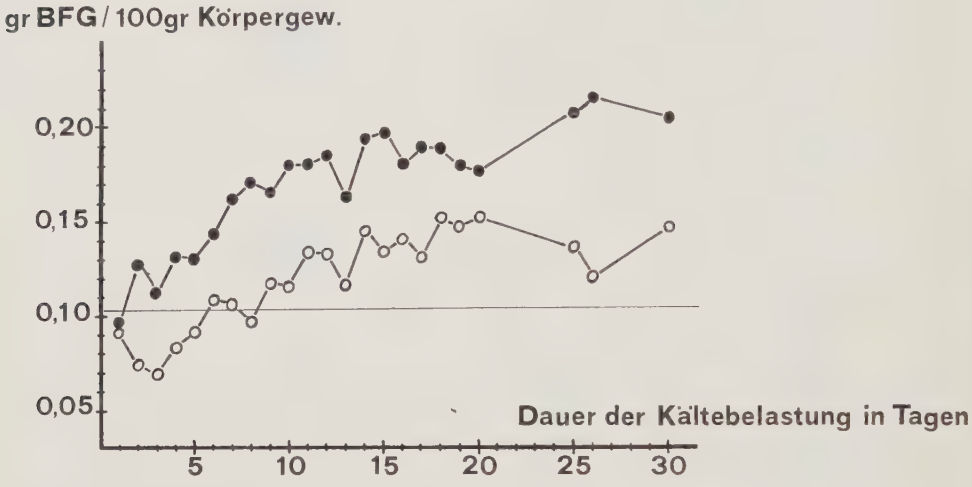

Abb. 9.

Veränderungen der relativen BFG-Gewichte von adulten Ratten bei chronischer Kältebelastung.

○———○ hungernde Tiere
●———● satte Tiere

3.3.4. Der Einfluss der Denervation des interscapulären BFG auf die Mobilisation der FFS und der Glucose

Der Einfluss der Denervation des interscapulären BFG auf die Mobilisation der FFS von adulten Ratten

Der Einfluss von beidseitiger Denervierung des interscapulären BFG auf die Mobilisation der FFS von adulten Ratten bei 14 tägiger chronischer Kältebelastung wird in Tabelle 3, dargestellt. Am Versuchstag erhielten satte und hungernde Tiere jeweils eine zusätzliche Gabe von NA und wurden 15 Minuten später decapitiert. Die bilaterale Denervierung hat eine deutliche Hemmung der FFS-Mobilisation bei akuter Kältebelastung (1. Tag) sowohl bei satten um ca. 19% als auch bei hungernden Tieren um etwa 28% zu Folge. Nach weiteren 24 Stunden Kältebelastung ist eine deutliche Abnahme der Hemmeffekte auf ca. 15% bei satten und 18% bei hungernden Tieren festzustellen. Vom 4. Tag der Kälteexposi-

TABELLE 4*a*

Prozentuale Veränderung der BFG-Gewichte von adulten Ratten bei chron. Kältebelastung durch Propranolol, DHE, sowie Syrosingopin

		SATTE TIERE	HUNGERNDE TIERE
Propranolol	1.	—	—
	2.	0	−17
	6.	−7	+3
	14.	−13	−6
DHE	1.	—	—
	2.	−10	−14
	6.	−20	−18
	14.	−26	−20
Syrosingopin	1.	—	—
	2.	−13	−28
	6.	−19	−6
	14.	−4	−9

TABELLE 4*b*

Veränderungen der BFG-Gewichte von adulten Ratten bei chron. Kältebelastung durch Propranolol, DHE, sowie Syrosingopin.

		Propranolol	DHE	Syrosingopin	Kontrollen
SATTE TIERE gr BFG/ 100 gr K.G.	1.	—	—	—	—
	2.	0,097	0,086	0,083	0,096
	6.	0,117	0,100	0,102	0,126
	14.	0,141	0,121	0,156	0,163
HUNGERNDE TIERE gr BFG/ 100 gr K.G.	1.	—	—	—	—
	2.	0,067	0,079	0,066	0,092
	6.	0,095	0,075	0,086	0,092
	14.	0,110	0,094	0,106	0,117
Differenz BFG−BFG (Kontr.) SATTE TIERE	1.	—	—	—	
	2.	−0,001	−0,010	−0,013	
	6.	−0,009	−0,026	−0,024	
	14.	−0,022	−0,042	−0,007	
Differenz BFG−BFG (Kontr.) HUNGERNDE TIERE	1.	—	—	—	
	2.	−0,016	−0,013	−0,026	
	6.	+0,003	−0,017	−0,006	
	14.	−0,007	−0,023	−0,011	

tion an konnte in keiner der beiden Gruppen eine signifikante Hemmung der FFS-Mobilisation, als Folge der Denervierung, mehr nachgewiesen werden.

Exstirpation des interscapulären BFG bewirkt eine Hemmung der kältebedingten FFS-Mobilisation, die etwa gleich gross ist wie es nach Denervation desselben festgestellt werden konnte.

Der Einfluss der Denervation des interscapulären BFG auf die Mobilisation der Glucose von adulten Ratten

Die Resultate dieser Versuchsreihe sind in Tabelle 3 dargestellt. Nach Denervierung konnten wir keinen deutlichen Einfluss auf die Mobilisation der Glucose von adulten Ratten ermitteln. Nur am zweiten Tag der Kältebelastung konnten wir bei satten Tieren eine Hemmung der Glucose-Mobilisation um ca. 19%, bzw. am 1. Tag, d.h. nach akuter Kältebelastung bei hungernden Tieren eine Zunahme der Glucose im Serum um etwa 27% feststellen. Die im weiteren Verlauf der Versuchsperiode festgestellten Effekte sind nicht signifikant ($p > 0{,}05$). Exstirpation des interscapulären BFG hat keinen nachweisbaren Einfluss auf die Mobilisation der Glucose von adulten Ratten.

3.3.5. Der Effekt von Sympathicolytica auf das Gewicht des interscapulären BFG bei chronischer Kälteexposition

In drei Versuchsserien wurde Propranolol und DHE (in je 2×1 mg/kg Körpergewicht täglich), bzw. Syrosingopin ($1 \times 0{,}1$ mg/kg Körpergewicht täglich) adulten Ratten während chronischer Kältebelastung 14 Tage lang verabreicht.

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihen werden in Tabelle 4 dargestellt. Bei den verwendeten Dosen konnte sowohl bei satten als auch bei hungernden Tieren eine deutliche, jedoch keine vollständige Hemmung der kältebedingten Hypertrophie des interscapulären BFG festgestellt werden. Die Hemmwirkung von DHE war stärker (10-26%) als die von Propranolol (bis 17%) oder bei Syrosingopin dessen Hemmeffekte zwischen 4-28% betrugen.

4. DISKUSSION

Entwicklung des Substratmobilisationsvermögens

Adulte Laborratten benötigen in kalter Umgebung zur Konstanthaltung ihrer Körpertemperatur sowohl wirksame Mechanismen zur Wärmekonservierung als auch funktionstüchtige Mechanismen zur Wärmemehrproduktion. Die hauptsächliche Wärmeproduktionsmechanismen sind nach Brück (1967):

a) Das Kältezittern: unwillkürliche rhythmische Tonusänderungen der Skelettmuskulatur.

b) Die zitterfreie Thermogenese: der Betrag regulatorischer Wärmebildung, der nach Blockierung der Skelettmuskelaktivität (z.B. durch *Curare*) übrig bleibt.

Die zitterfreie Thermogenese wird als wichtigster Mechanismus der Wärmeproduktion bei den meisten untersuchten neugeborenen Tieren (Brück und Wünnenberg 1965) sowie auch bei kälteadaptierten Ratten (Hannon 1963, Masoro 1966) beschrieben. Ein gewisser Betrag zitterfreie Thermogenese wurde auch bei nicht kälteadaptierten Ratten (Donhoffer et al. 1964) festgestellt. Davis (1963) schätzt den Anteil der zitterfreien Themogenese bei der adulten Ratte auf etwa 50% der gesamten Wärmeproduktion.

c) Die Mikrovibration: sie wird von Kleiber (1967) als eine weitere Möglichkeit der Wärmeproduktion beschrieben, deren Mechanismus jedoch noch weitgehend unbekannt ist.

Die für unsere Betrachtung wichtige zitterfreie Thermogenese beruht auf der Mobilisation (Lipolyse) und der direkten intrazellulären Oxydation der FFS im Fettgewebe. Daneben hat auch der Transport der FFS und deren Verbrennung in anderen Organen und Geweben eine grössere Bedeutung für die zitterfreie Thermogenese (Westermann 1967, Brück 1967). Daneben scheint die Glucose-Freisetzung (Glycogenolyse) und deren Oxydation (hauptsächlich in der Leber) besonderes bei normal ernährten (satten) Ratten und zu einem geringeren Grad auch bei hungernden Tieren thermogenetisch von Bedeutung zu sein (Depocas und Masironi 1960, Depocas 1962).

Das Mobilisationsvermögen der Substrate bei kältebelasteten Tieren ist eng mit der Funktion des sympathischen Nervensystems verknüpft. Die als sympathische Transmitter bekannten Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin, bei der Ratte hauptsächlich Noradrenalin, übertragen den sympathischen Reiz auf adrenorezeptive Strukturen des Fettgewebes. Dadurch wird im Fettgewebe die Adenylcyclase aktiviert (Sutherland 1960, Mallow 1963), welche ATP in das cyclische Nucleotid 3′, 5′-AMP umwandelt. Das 3′, 5′-AMP spielt einerseits eine wichtige Rolle im Kohlenhydrat-Stoffwechsel, wo es die Phosphorylase aktiviert (Westermann, 1967), anderseits ist das cyclische 3′, 5′-AMP auch für die Aktivierung der „hormonsensitiven"-Lipase (Triglycerid-Lipase) und somit für die hydrolytische Spaltung der Triglyceride (Lipolyse) verantwortlich (Brech und Gordon 1967, Westermann 1967, Opitz und Chu 1968).

Auf diese Weise wird Depot-Fett mobilisiert, wobei die bei Kältebelastung im Ueberschuss freiwerdenden FFS in die Blutbahn gelangen (Opitz und Chu 1968).

Die Stoffwechseleffekte nach endogen durch Kälte freigesetzten und nach exogen zugeführtem NA sind sich sehr ähnlich. Es kann daher in Uebereinstimmung mit Gilgen et al. (1962), sowie Zeisberger und Brück (1967) angenommen werden, dass sowohl endogen freigesetztes als auch exogen zugeführtes NA auf die gleichen Funktionssysteme einwirkt. Um die Rolle des sympathischen Nerven-

systems bei der Substrat-Mobilisation zu untersuchen, wurden juvenile und adulte Ratten mit dem Sympathicolyticum Syrosingopin vorbehandelt. Bei juvenilen Ratten wurde ebenfalls eine Versuchsreihe mit Guanethidin durchgeführt. Der Wirkungsmechanismus von Syrosingopin wird von HUGHES-ORLANS et al. (1960), STOCK und WESTERMANN (1965) folgendermassen erklärt: Syrosingopin entleert die peripheren NA-Depots der peripheren sympathischen Nervenendigungen (auch des Nebennierenmarks) und blockiert somit die Reizübertragung. Bei den verwendeten Dosen von 0,3 mg/kg Körpergewicht wird nach HUGHES-ORLANS et al. (1960) der NA und Serotonin-Gehalt des Gehirns nicht verändert. Im Gegensatz zu Reserpin treten zentrale Effekte erst bei sehr viel höheren Dosen auf (EDMONSON und GOODMAN 1962, BRODIE et al. 1966).

Die Hauptwirkung von Guanethidin besteht in der Blockierung der Reizübertragung der postganglionären sympathischen Neuronen; daneben entleert es die peripheren NA-Depots und verhindert die Wiederaufnahme, bzw. die Akkumulierung von NA. Die Wirkung von Guanethidin ist insofern selektiver, als es die Katecholamin-Depots im Nebennierenmark nicht beeinflusst (KUNTZMANN et al. 1962, PHILIPPU und SCHÜMANN 1962, CHANG et al. 1965).

Es muss noch erwähnt werden, dass nach der Meinung von BRECH und GORDON (1967) sowie HIMMS-HAGEN (1967) die Bestimmung der FFS im Serum, bzw. der Glucose, nicht immer ein sicheres Mass für deren Rolle z.B. in der zitterfreie Thermogenese darstellt. Eine Zunahme der Glucose, bzw. der FFS-Umsatz, eine gesteigerte Oxydation im Fettgewebe und in der Leber derselben, sowie eine vermehrte Veresterung der FFS (auch Wiederveresterung) können zwangsläufig eine Verarmung des Serums an den genannten Substraten verursachen. Wir untersuchten in der vorliegenden Arbeit nur die momentane Substrat-Konzentration im Serum bei einer z.B. Kältebelastung; die gleichzeitig an verschiedenen Orten verbrauchten Substrate wurden dabei nicht erfasst.

ENTWICKLUNG DES SUBSTRATMOBILISATIONSVERMÖGENS

A. Neonate Ratten

Die neugeborenen Ratten sind bezüglich ihrer Thermoregulation sehr unreif. Eine Kälteexposition von $6 \pm 1°$ C hat eine Hypothermie und nach etwa 30 Minuten den Tod der Tiere zu Folge. Die genannte Unreife ist z.T. bedingt durch die Unreife der Wärmekonservierungsmechanismen. Der ungünstige Oberflächen-Volumen-Verhältniss, die dünnere Körperschale, die geringen Fettpolster (BRÜCK 1967), die noch nicht funktionstüchtige Vasomotorik (POCZOPKO 1961) und das Fehlen des Pelzes (HAHN 1956) haben bei neonaten Ratten bedeutend grössere Wärmeverluste als bei adulten Tieren zu Folge.

Anderseits aber, wie es aus unseren Ergebnissen hervorgeht, dürfte die zitterfreie Thermogenese dieser Tiere noch sehr unausgereift sein. Auch das

Kältezittern ist bei der neugeborenen Ratte noch nicht einsatzfähig (ADOLPH 1957).

Unsere in Abbildungen 1 und 2 dargestellten Daten zeigen, dass die neugeborenen Ratten bei einer Kälteexposition und nach exogenen NA-Zufuhr nicht mit der Mobilisation ihrer zur zitterfreien Thermogenese benötigten Substrate reagieren können. Die Konzentrationen der FFS, bzw. der Glucose im Serum sind verglichen mit denen von adulten Tieren so gering, dass sie vermutlich für die zitterfreie Thermogenese keine wesentliche Rolle spielen.

Die Resultate über das Mobilisationsvermögen unserer neonaten Ratten können gut mit den Angaben von FAIRFIELD (1948) und ADOLPH (1957) verglichen werden. Sie fanden, dass bei neonaten Ratten eine Kältebelastung (5° C) zu keiner Stoffwechselsteigerung führt; es findet also offensichtlich keine wesentliche Thermogenese statt. Diese setzt erst nach dem 4. Lebenstag ein. Demgegenüber konnten TAYLOR (1960), sowie MOORE und UNDERWOOD (1963), bei einer Senkung der Umgebungstemperaturen um nur einige Grade, d.h. von 35° C auf 29° C, bzw. nach einer NA-Injektion von 0,4 mg/kg Körpergewicht s.c. (bei 30° C) bei neonaten Ratten eine Steigerung des 0_2-Verbrauchs feststellen. Es ist daher verständlich, dass TAYLOR (1960) die abrupte Senkung der Umgebungstemperaturen (s. FAIRFIELD) und die damit verbundene starke Gewebsauskühlung für das Fehlen einer Stoffwechselsteigerung verantwortlich machte. Leider wird von TAYLOR nicht präzisiert, was diese Gewebsauskühlung im Einzelnen bewirken soll. Es wird dabei möglicherweise an die Verlangsamung gewisser Stoffwechselreaktionen gedacht.

Ausser der genannten Gewebsauskühlung dürften auch noch andere Faktoren wie z.B. die von WERKSTEIN (1964) festgestellte Unreife des sympathischen Nervensystems bei neonaten Ratten eine Rolle spielen. Er behandelte neonate bzw. juvenile Tiere mit Reserpin, Pentolinium und „nerve-growth-factor-antiserum" und setzte sie anschliessend der Kälte aus und bestimmte deren Abkühlungsgeschwindigkeit. Er stellte fest, dass die Entwicklung der Homoeothermie eng mit dem Reifezustand des sympathischen Nervensystems verknüpft ist; dem Letzteren kommt jedoch erst nach dem 6. Lebenstag eine zunehmende Bedeutung zu. Aehnlich können auch unsere Versuche mit den beiden Pharmaka: Syrosingopin und Guanethidin interpretiert werden (s. Tab. 1).

Es stellt sich jedoch die Frage ob es bei der genannten Unreife des sympathischen Nervensystems um eine neuronale oder um eine Erfolgsorgan-Insuffizienz handelt. Das Ausbleiben der FFS und auch der Glucose-Mobilisation sowohl nach endogen freigesetztem als auch nach exogen zugeführtem NA muss als Hinweis für die Unreife von noradrenergen-Stoffwechselrezeptoren (also Erfolgsorgan) angesehen werden. Das von POCZOPKO (1961) bei neonaten Ratten festgestellte Fehlen von vasomotorischen Reaktionen auf Temperaturreize dürfte ebenfalls auf einer Rezeptoren-Unempfindlichkeit beruhen.

Es ist durch unsere Versuchsanordnung aber nicht möglich die u.a. von WERKSTEIN (1964) festgestellte Unreife des sympathischen Nervensystems von der Unempfindlichkeit der adrenergen Rezeptoren zu unterscheiden. Das Meerschweinchen vergleichsweise vermag unmittelbar nach der Geburt bei einer Umgebungstemperatur von 8° C seinen Körpertemperatur bei etwa 39° C konstant zu halten (BRÜCK und WÜNNENBERG 1965). Das Meerschweinchen ist im Gegensatz zur Ratte bei der Geburt als Nestflüchter weiter entwickelt (Nesthocker-Nestflüchter-Problem: PORTMANN 1962, MARTIN 1962). Die bei einer Kältebelastung entstehenden Wärmeverluste sind auch beim Meerschweinchen relativ gross (ungünstige Oberflächen-Volumen-Verhältnis, dünne Körperschale, geringe Fettpolster, geringere Behaarung). Da das Kältezittern auch bei diesen Tieren noch nicht einsatzfähig ist, vermögen sie allein durch eine kräftige zitterfreie Thermogenese die grosse Wärmeverluste zu kompensieren. Sie müssen daher, im Gegensatz zur neonaten Ratte bereits über ein entwickeltes sympathischen Nervensystem, sowie über reife Stoffwechselrezeptoren verfügen.

Aehnlich wurde an einer Reihe von Tieren wie z.B. beim Kaninchen (DAWKINS und HULL 1964), der Katze (MOORE und UNDERWOOD 1963), dem Schwein (MOUNT 1959) und auch beim menschlichen Neugeborenen (BRÜCK 1961) schon kurze Zeit nach der Geburt eine zitterfreie Thermogenese nachgewiesen.

Unsere satten neonaten Ratten zeigen auffallend hohe FFS-Werte im Serum, die sogar höher sind als die entsprechende FFS von adulten Kontrolltieren. Dieser Befund muss wahrscheinlich, wie schon NOVAK et al. (1965) bemerkten, mit der fettreichen Milchnahrung erklärt werden. Diese Autoren verabreichten neugeborenen hungernden Ratten Olivenöl und fanden bei diesen Tieren im Gegensatz zu adulten Tieren sehr hohe FFS im Serum. Die im Laufe der Entwicklung bei unseren satten Kontrolltieren (bei Zimmertemperatur) festgestellte Abnahme der FFS im Serum hängt möglicherweise mit dem Uebergang zur Aufnahme von kohlenhydratreicheren fester Nahrung zusammen.

B. Juvenile Tiere

Die Mobilisationskurven der FFS zeigen sowohl bei hungernden als auch bei satten Tieren nach dem 14. Lebenstag eine auffallende Zäsur, welche die Einteilung in zwei Entwicklungsphasen rechtfertigt (Abb. 1). Die Begrenzung der Entwicklungszeit in unseren Versuchen mit dem 35. Lebenstag ist willkürlich, da die Entwicklung der FFS- und Glucose-Mobilisation zu diesen Zeitpunkt noch nicht vollständig abgeschlossen ist.

I. Entwicklungsphase

Die schnelle Zunahme der FFS im Serum bis zum 14. Lebenstag, bzw. die starke Zunahme der Stoffwechseleffekte von NA vom etwa dem 5. Lebenstag an

und der Befund, dass die FFS im Serum von hungernden Tieren ebenfalls vom 5. Lebenstag an allgemein höher sind als diejenige von satten juvenilen Ratten darf als Ausdruck der Reifung adrenerger Stoffwechselrezeptoren des Fettgewebes, aber auch des sympathischen Nervensystems interpretiert werden. Ein ähnlicher Anstieg der Glucose-Konzentrationen im Serum vom 4.-6. Lebenstag an, dürfte ebenfalls z.T. durch den zunehmenden sympathischen Einfluss bedingt sein.

Die mit zunehmenden Alter der Tiere festgestellte Verstärkung der Hemmeffekte der beiden Pharmaka auf die FFS zeigt, dass das sympathische Nervensystem an deren Mobilisation zunehmend beteiligt ist. Hingegen ist die Wirkung der beiden Pharmaka die Glucose-Mobilisation nicht eindeutig (Tab. 1). Vermutlich sind an der Entwicklung der Glucose-Mobilisation ausser dem sympathischen Nervensystem auch noch andere, wahrscheinlich hormonelle Mechanismen beteiligt.

Die starke Steigerung der Glucose-Konzentrationen im Serum von hungernden mit Guanethidin, bzw. mit Syrosingopin vorbehandelten Ratten können wir nicht erklären. Es könnte sich dabei um die bereits erwähnten hormonellen Mechanismen handeln die erst bei der Blockade des sympathischen Nervensystems und damit der FFS-Mobilisation, eine deutliche Wirkung auf die Glucose-Mobilisation zeigen.

Am 14. Lebenstag erreicht die Zunahme der FFS im Serum unserer juvenilen Ratten ein relatives Maximum. Die Zeit zwischen dem 10. und etwa dem 14. Lebenstag stellt für die Thermoregulation der juvenilen Ratten offensichtlich eine kritische Phase dar (kritische Phase: Definiert in Anlehnung an FLEXNER 1955 als Entwicklungssprung).

In der Zeit vom 10. bis etwa dem 14. Lebenstag erreichen die meisten für die Thermoregulation wichtigen Mechanismen der Wärmekonservierung und scheinbar auch der Wärmeproduktion durch sprunghafte Entwicklung einen Reifegrad, der nun ein Ueberleben der jungen Ratten bei tieferen Umgebungstemperaturen gewährleistet. So gewinnen nach HAHN (1956) der Pelz als passive-und die Piloerektion als aktive-Isolationsmechanismen während der kritische Phase an Bedeutung.

Die sich nach POCZOPKO (1961) zwischen dem 4. und 20. Lebenstag entwickelnden vasomotorischen Mechanismen dürften zu diesen Zeitpunkt ebenfalls weitgehend funktionstüchtig sein. Das erste Auftreten des bei neugeborenen Ratten völlig fehlenden Kältezitterns wurde von uns erstmals am 12. Lebenstag beobachtet. Die von uns festgestellte deutliche Zunahme der Hemmeffekte von Syrosingopin und Guanethidin zwischen dem 10. und 14. Lebenstag ist vergleichbar mit den bereits erwähnten Angaben von WERKSTEIN (1964), der eine starke Zunahme des sympathischen Einflusses auf die Thermoregulation der juvenilen Ratte von 10. Lebenstag an nachgewiesen hat.

In diesem Entwicklungsabschnitt wird bei satten Tieren bereits eine Stabilisierung der Glucose-Konzentrationen im Serum festgestellt, d.h. eine der FFS-Mobilisation vergleichbare Entwicklung kann bei der Glucose-Mobilisation nicht beobachtet werden. Die bei hungernden Tieren um etwa den 10. Lebenstag beobachtete Abnahme der Serum-Glucose-Konzentrationen, da sie etwa gleichzeitig mit dem starken Anstieg der FFS im Serum stattfindet (s. auch vom 20. Lebenstag an), dürfte nicht vom direkten Einfluss des sympathischen Nervensystems abhängig sein. Es handelt sich dabei möglicherweise um eine Verschiebung des bekannten Gleichgewichtes zwischen der FFS und der Glucose-Mobilisation, welche auch hormonell gesteuert wird (Randle et al. 1963, Stern und Maickel 1963, Beck et al. 1967).

Auf Grund unserer Ergebnisse lässt sich nicht mit Sicherheit feststellen, ob während dieser ersten Entwicklungsphase der direkten Glucose-Oxydation in der zitterfreien Thermogenese der juvenilen Ratte eine bedeutende Rolle zukommt.

II. Entwicklungsphase

Die zweite Entwicklungsphase vom 14.-35. Lebenstag unserer Ratten zeigt eine deutliche Verlangsamung der Entwicklungsvorgänge der FFS-Mobilisation (Abb. 1).

Die Glucose-Werte bleiben, mit Ausnahme einer Abnahme der Glucose-Konzentrationen im Serum vom 20. Tag an, welche etwa gleichzeitig mit dem Anstieg der FFS stattfindet unverändert. Wir vermuten, dass der Grund für die festgestellte Abnahme der Glucose im Serum, änlich der in der ersten Entwicklungsphase (um den 10. Tag), in einer Verschiebung des bereits erwähnten dynamischen Gleichgewichtes zwischen dem Glucose- und Fett-Stoffwechsel liegt (Randle et al. 1963). Ein Vergleich der am 35. Lebenstag nach akuter Kältebelastung, bzw. nach NA-Gaben bestimmten Serum-FFS- und Glucose-Konzentrationen mit denen von adulten Tieren zeigt, dass das Substratmobilisierungsvermögen unserer juvenilen Ratten zu diesem Zeitpunkt noch nicht vollständig ausgereift ist (Abb. 1 und 2, bzw. 3 und 4). Ebenso konnten wir an 28 Tage alten Ratten bei akuter Kältebelastung mit dem Sympathicolyticum Syrosingopin noch nicht die, bei adulten Ratten nachgewiesene grosse Hemmung der FFS-Mobilisation, feststellen.

Bis zur vollständige Reifung ihrer Thermoregulation (Thermostabilität) benötigen junge Ratten, nach den Angaben von Adolph (1957) 52 Tage. Von diesem Zeitpunkt an können junge Tiere bezüglich ihrer Thermoregulation als adult angesehen werden. Glowinski et al. (1964), die Entwicklung des sympathischen Nervensystems von juvenilen Ratten betrachtend, stellte fest, dass das sympathische Nervensystem dieser Tiere etwa mit 6-7 Wochen seine vollständige Reife erreicht. Seine Zeitangabe ist also gut mit der von Adolph (1957) vergleich-

bar. Da wie wir bereits erwähnt haben, zwischen der Entwicklung des Mobilisationsvermögen und der Reifung des sympathischen Nervensystems eine enge Beziehung besteht, dürfte auch das Substrat-Mobilisationsvermögen dieser Tiere etwa mit 7 Wochen als ausgereift betrachtet werden; unsere Versuche wurden jedoch beim 35. Lebenstag abgebrochen. Die zwischen dem 15. und 20. Lebenstag festgestellte Abnahme der FFS im Serum, vor allem bei hungernden Tieren (s. Abb. 1) können wir auf Grund unserer Ergebnisse nicht erklären. Es wäre aber denkbar, dass durch die erwähnte enge Verknüpfung der FFS-Mobilisation mit der Funktion des sympathischen Nervensystems, uns nicht näher bekannte Entwicklungs-, bzw. Umorganisationsprozesse des sympathischen Nervensystems die genannte Abnahme der FFS im Serum verursachen.

C. Adulte Tiere

Akuter Kältestress bzw. exogen zugeführtes NA verursachen eine Zunahme der FFS-Mobilisation sowohl bei satten als auch bei hungernden adulten Ratten (Abb. 4). Ausserdem wurde eine geringe Zunahme der Glucose-Konzentrationen, aber nur im Serum von satten Tieren festgestellt. Diese Befunde sind gut mit den Angaben von HSIEH und CARLSON (1957), RIMMER et al. (1962), MALLOW (1963), HSIEH et AL. (1966), und MASORO (1966) vergleichbar; es wird allgemein angenommen, dass der FFS-Mobilisation bei akuter Kältestress eine grössere Bedeutung zukommt. Der genaue quantitative Anteil ist indessen nicht bekannt.

Unsere Versuchsergebnisse mit dem Sympathicolyticum Syrosingopin, sowie Propranolol und DHE (Wirkungsmechanismen s. nächstes Kapitel der Diskussion) zeigen eine starke Hemmung der durch Kälte verursachten FFS-Mobilisation. Sie verhindern aber auch die Wirkung von exogen zugeführtem NA. Somit kommen wir zur, von STOCK und WESTERMANN (1965) sowie WESTERMANN (1967) ebenfalls vertretenen Meinung, wonach die durch Kälte verursachte Zunahme der FFS im Serum ganz überwiegend noradrenergisch bedingt ist.

Für die festgestellten grossen quantitativen Unterschiede in der FFS-, bzw. Glucose-Mobilisation zwischen unseren juvenilen (bis 35. Tag) und adulten Ratten, können wir keine ausreichende Erklärung finden. Zweifellos sind sie z.T. auch durch die bereits besprochene Abweichungen im Reifezustand des sympathischen Nervensystems verursacht. Es muss aber anderseits darauf hingewiesen werden, dass auch die unterschiedliche Versuchsbedingungen — juvenile Tiere wurden als Gruppe (etwa 8 Stück) gehalten während es bei den adulten Ratten stets um Einzeltiere handelte — eine Rolle spielen dürften. So weichen vermutlich bei unseren juvenilen Tieren die vegetative Ausgangslage und ihre Reaktionsbereitschaft von denen der adulten Tiere ab. Auch die Wärmeregulation der Gruppe (KLEIBER 1967, bezeichnet diese als „soziale Wärmeregulation") unterscheidet sich wesentlich von der der Einzeltiere.

Die Bedeutung des interscapulären BFG in Zusammenhang mit der Mobilisation der FFS und der zitterfreien Thermogenese adulter und juveniler Ratten

Untersuchungen über die Funktion des interscapulären BFG

Die Bedeutung des interscapulären BFG als ein wichtiger Ort der zitterfreien Thermogenese gilt heute allgemein als erwiesen (Brück und Wünnenberg 1965, Smith 1964, Smith und Roberts 1964, Dawkins und Hull 1964, Hull 1966, Joel 1965, Brück 1967, Smith und Horwitz 1969). Seine multiloculäre Fettverteilung (grössere Oberfläche), der hohe Mitochondriengehalt, die reiche Blut und Nervenversorgung (s. auch Einleitung), aber auch der grosse 0_2-Verbrauch sprechen für dessen grosse thermogenetische Kapazität (Hull 1966, Joel 1965, Smith und Horwitz 1969).

Wie aus den Darstellungen von Smith und Hock (1963), Smith (1964), Smith und Roberts (1964), Joel (1965), Brück (1967), Smith und Horwitz (1969) hervorgeht besteht offenbar eine enge Beziehung zwischen der thermogenetischen Kapazität des interscapulären BFG und dessen Grösse. So finden wir besonderes grosse Massen bei winterschlafenden Tieren, wo es beim Erwachen aus dem Winterschlaf eine wesentliche Rolle spielt. Bei der Ratte und der Maus finden sich nach chronischer Kältebelastung, als Folge einer Hypertophie ebenfalls beträchtliche Massen an interscapulären BFG. Die meisten untersuchten neugeborenen Tiere besitzen relativ zum Körpergewicht grosse Massen interscapulären BFG. Während es aber bei den meisten Tieren, z.B. bei dem Meerschweinchen (Brück und Wünnenberg 1965) und dem Kaninchen (Dawkins und Hull 1964) im Verlaufe der Entwicklungszeit zu weissem Fettgewebe umgewandelt wird bleibt bei der adulten Ratte eine relativ zum Körpergewicht etwas kleinere BFG-Masse als bei juvenilen Tieren erhalten. Paralell zu der genannten Umwandlung des interscapulären BFG geht sowohl beim Meerschweinchen als auch beim Kaninchen die zitterfreie Thermogenese grossenteils verloren und die Wärmeproduktion erfolgt hauptsächlich via Kältezittern. Dagegen bleibt bei der adulten Ratte ein gewisser Anteil zitterfreie Thermogenese erhalten (Donhoffer et al. 1964), welche durch chronische Kältebelastung noch wesentlich vergrössert werden kann Smith und Roberts 1964, Joel 1965, Masoro 1966, Smith und Horwitz 1969). Die gleichzeitig beobachtete Hypertrophie des interscapulären BFG steht, wie bereits erwähnt, im Zusammenhang mit der zitterfrein Thermogenese dieser Tiere.

Die Stoffwechselprozesse des braunen Fettgewebes unterliegen einer Steuerung durch das sympathischen Nervensystem (Stock und Westermann 1965, Wirsen 1965, Westermann 1967, Smith und Horwitz 1969). Der erste experimentelle Nachweis einer solchen nervösen Kontrolle wurde von Hausberger (1934) erbracht. Er durchtrennte, bei adulten Mäusen, die in das symmetrisch ange-

ordnete interscapulären BFG führenden Nerven unilateral und betrachtete die andere, unoperierte Seite als Kontrolle. Nach diesem Eingriff konnte er auf der denervierten Seite eine Hemmung des Fettschwundes bei hungernden und eine Fettvermehrung bei normal ernährten Tieren feststellen. Mit der gleichen Methode kamen HAUSBERGER und GUJOT (1937), SIDMAN und FAWCETT (1954) sowie PERKINS und SIDMAN (1962) zu ähnlichen Ergebnissen.

Demgegenüber kamen GOODMAN und KNOBIL (1959) zur Auffassung, dass Veränderungen der Ernährungslage nicht wie HAUSBERGER (1934) es betonte via sympathisches Nervensystem, den Fettgehalt (Mobilisation oder Deponierung) des interscapulären BFG beeinflussen. GOODMAN und KNOBIL (1959), sowie auch STERN und MAICKEL (1963), stellten fest, dass eine vermehrte Mobilisierung von FFS durch Hunger unabhängig vom Einfluss des sympathischen Nervensystems zustande kommt: sie lässt sich nicht durch Sympathicolytica hemmen. Wir versuchten daher weitere Einzelheiten zu ermitteln:

a) Ueber die Bedeutung des interscapulären BFG für die Mobilisation der FFS.

b) Ueber die Rolle des sympathischen Nervensystems in der Funktion des interscapulären BFG bei akuter und chronischer Kältebelastung.

Dabei führten wir die Denervierungen des interscapulären BFG nach der Methode von HAUSBERGER (1934) durch, durchtrennten jedoch die zuführenden Nerven beidseitig (s. MATERIAL UND METHODEN).

Den Einfluss des sympathischen Nervensystems auf das interscapuläre BFG und die Mobilisation der FFS versuchten wir durch Sympathicolytica zu blockieren. Es wurden folgende Pharmaka verwendet:

1. Syrosingopin, dessen Wirkungsmechanismus bereits im vorangehenden Teil der Diskussion beschrieben worden ist.

2. Propranolol, ein sogenannter β-Rezeptoren-Blocker wirkt gegenüber NA wie ein kompetitiver Antagonist (WESTERMANN 1967). Es vermag dabei NA von seinen Haftstellen an Enzym (Adenylcyclase) und dessen Substrat (ATP) zu verdrängen, ohne jedoch die enzymaktivierende Wirkung von NA zu besitzen. Nach Ansicht von WESTERMANN (1967) verhindert Propranolol daher die Bildung von cycl. 3′, 5′-AMP aus ATP und damit auch die Aktivierung der Lipase (Lipolyse).

3. DHE, dagegen wirkt nach GOODMAN und GILMAN (1965) α-adrenolytisch. Daneben soll es aber nach LEVY und AHLQUIST (1961) auch gewisse β-adrenolytische Eigenschaften besitzen. Der Angriffspunkt von DHE im lipolytischen System liegt wie BROOKER und CALVERT (1967) beschreiben, nicht an der Adenylcyclase. Es wird angenommen, dass DHE, im Gegensatz zu z.B. Propranolol, die Wirkung des gebildeten 3′, 5′-AMP verhindert.

Die Hypertrophie des interscapulären BFG bei chronischer Kälteexposition

Wie dies aus unseren Ergebnissen in Abbildung 8 hervorgeht findet eine beschleunigte Hypertophie des interscapulären BFG während der ersten 10 Tage der chronischen Kältebelastung statt. Diese Gewichtszunahme erklärt sich nicht nur durch eine Fett-Einlagerung sondern, wie von JOEL (1965) betont wird, ebenfalls durch eine Zunahme des Wasser- und Protein-Gehaltes also Hyperplasie (vgl. auch Abb. 8). Zudem stellen SMITH und ROBERTS (1964) sowie JOEL (1965) fest, dass nach chronischer Kältebelastung eine Zellvermehrung, sowie auch die Zunahme des Mitochondriengehaltes im BFG einsetzt. Durch eine gleichzeitige Zunahme der Durchblutung und des NA-Gehaltes im interscapulären BFG wird dessen erhöhte thermogenetische Kapazität verständlich (SMITH und HORWITZ 1969). Etwa zur gleichen Zeit, also währen der ersten 10 Tagen der chronischen Kälteexposition nehmen die FFS im Serum von sowohl satten als auch von hungernden Tieren ab, während die Glucose im Serum gleichzeitig zunimmt (Abb. 3 und 4). Diese Aenderungen in der Substratmobilisation während chronischer Kältebelastung können möglicherweise wie folgt erklärt werden: Als Erklärung bereits im vorangehenden Teil der DISKUSSION erwähnt, kann eine verstärkte Veresterung der FFS sowie eine vermehrte Oxydation der FFS und der Glucose z.B. im BFG und in der Leber eine Abnahme der Substrat-Konzentrationen im Serum verursachen (JOEL 1965, BRECH und GORDON 1967, HIMMS-HAGEN 1967). Die Anteile für die einzelnen erwähnten Prozesse z.B. bei akuter und chronischer Kälteexposition sind nicht genau bekannt. Die Voraussetzungen für eine verstärkte Veresterung der FFS während der chronischen Kälteexposition könnten durch die ungeklärte hohen Glucose-Konzentrationen unserer Ratten gegeben sein, da diese gleichzeitig auch die Freisetzung von Insulin stimulieren dürften (BRECH und GORDON 1967). Nach dem Ansicht von BRECH und GORDON (1967) scheint Insulin der einzige bedeutende Faktor zu sein, welcher die Freigabe der FFS aus dem Fettgewebe hemmt und gleichzeitig die Lipogenese aus Kohlenhydraten stimuliert. Zudem hat Insulin auch einen direkten hemmenden Einfluss auf das lipolytische System, wie es von FAIN et al. (1966) an isolierten Fettzellen von Ratten in der Abwesenheit von Glucose nachgewiesen wurde. Für die von uns gefundenen hohen Glucose-Konzentrationen im Serum kann möglicherweise auch die nach Angaben von BOULARD (1963) sowie HIMMS-HAGEN (1967) bei chronischer Kälteexposition nachgewiesene starke Gluconeogenese verantwortlich gemacht werden.

Die bei unseren Ratten, vor allem am Anfang der chronischen Kältebelastung festgestellten Gewichtsverluste (Abb. 7: hungernde und satte Tiere), welche nach der Auffassung von HEROUX (1958) sowohl eine Abnahme des Fettgehaltes (Körper) als auch ein Verlust von Körperwasser sowie Protein (Skelettmuskel) darstellen, könnten ebenfalls als ein Hinweis für eine Gluconeogenese aus nicht

Kohlenhydrat-Reserven angesehen werden. Nach der Meinung von MASORO (1966) besteht eine enge Beziehung zwischen der FFS im Serum einerseits und deren Oxydation im Skelettmuskel andererseits. Somit bedeutet eine Abnahme der FFS im Serum in den ersten Tagen der chronischen Kälteexposition (Abb. 3), wahrscheinlich die gleichzeitige Abnahme der FFS-Oxydation im Skelettmuskel zugunsten z.B. des Fettgewebes.

Der Einfluss von Denervierungen und Sympathicolytica auf die Funktion des interscapulären BFG

Nach bilateraler Denervierung des interscapulären BFG konnten wir im Gegensatz zu den Angaben von HAUSBERGER (1934) während unserer Versuchsdauer von 15 Tagen bei Zimmertemperatur keinerlei Gewichtsänderungen des interscapulären BFG feststellen. Dagegen verursachten bei unseren Ratten sowohl Denervierungen als auch die Behandlung mit Sympathicolytica eine eindeutige Hemmung der Kälte bedingten Hypertrophie des interscapulären BFG. Die festgestellte stärkere Wirksamkeit von DHE können wir dabei nicht erklären.

Auf Grund unserer Ergebnisse kommen wir zur von HIMMS-HAGEN (1967) ebenfalls vertretenen Ansicht, dass die kältebedingte Hypertrophie des interscapulären BFG vorwiegend durch den Einfluss des sympathischen Nervensystems verursacht wird.

Der Einfluss von Denervierungen und Sympathicolytica auf die Substrat-Mobilisation

Bilaterale Denervierung verhindert am ersten Tag der chronischen Kältebelastung (also im Akut-Versuch) weitgehend die Mobilisation der FFS (Tab. 3). Die Denervierung des BFG hat somit einen ähnlichen Effekt auf die FFS wie die Exstirpation desselben. In einer neueren Arbeit (SMITH und HORWITZ 1969) werden diese Befunde bestätigt. Dagegen bewirkte die Denervierung des interscapulären BFG keinen nachweisbaren Effekt auf die Glucose-Mobilisation. Da wir bereits nach 24 Stunden der Kälteexposition eine Abnahme des Hemmeffektes auf die FFS-Mobilisation durch Denervation feststellen konnten, vermuten wir, dass das interscapuläre BFG vor allem in der Mobilisation der FFS bei akuter Kältestress eine bedeutende Rolle spielt. Aehnliche Ergebnisse konnten in unseren pharmakologischen Versuchen gefunden werden. Alle drei verwendeten Pharmaka bewirkten eine starke Hemmung der FFS-Mobilisation bei akutem Kältestress. Vergleichbare Effekte durch Syrosingopin und Propranolol mit unterschiedlichen, meist höheren Dosen, wurden auch von STOCK und WESTERMANN (1965), ESTLER et al. (1966), WESTERMANN (1967) und OPITZ und CHU (1967) beschrieben.

Die Angaben von GOODMAN und KNOBIL (1959) wonach es nicht möglich ist, die durch Hunger verursachte „Hypermobilisation" der FFS durch Sympathi-

colytica zu blockieren, können voll bestätigt werden. Sie dürfte somit nicht neuralen, sondern hormonellen Ursprungs sein. Die Mobilisation der Glucose konnten wir nur durch DHE eindeutig hemmen, während Syrosingopin und Propranolol keinen vergleichbaren Effekt zeigten. Die antihyperglycämische-Wirkung von DHE (durch Hemmung der von Adrenalin verursachten Hyperglycämie) wurde bereits von Rothlin (1946/47) sowie von Levy und Ahlquist (1961), bzw. Scriabine et al. (1968) beschrieben.

Auf Grund unserer Ergebnisse aus den beiden Versuchsreihen (Denervation und pharmakologische Blockierung) kann in Uebereinstimmung mit Goodman und Knobil (1959) festgestellt werden, dass Hunger allein keinen geeigneten Stimulus für die Mobilisation der FFS darstellt. (Tab. 2 und 3). Erst eine Erhöhung der sympathischen Aktivität z.B. durch Kältestress bewirkte eine starke Zunahme der FFS im Serum unserer Ratten. Unsere Befunde stehen somit im Gegensatz zu den bereits erwähnten Angaben von Hausberger (1934), der durch Aenderungen der Ernährungslage, Aenderungen im Fettgehalt des interscapulären BFG nachgewiesen hat. Wir können jedoch diese Diskrepanz nicht erklären. Unsere Ergebnisse zeigen weiter, dass die Funktion und damit auch die durch Kälte bedingte Hypertrophie des interscapulären BFG vorwiegend unter dem Einfluss des sympathischen Nervensystems steht. Dieser Befund stimmt gut mit den Angaben von Stock und Westermann (1965), Westermann (1967), Cottle et al. (1967) sowie Himms-Hagen (1967) überein, wonach sich das interscapuläre BFG wie ein sympathisch innerviertes Organ verhält.

Die Bedeutung des interscapulären BFG für die zitterfreie Thermogenese der Ratte

Die bei unseren neonaten und juvenilen Ratten festgestellten grossen relativen Gewichte des interscapulären BFG sprechen für die Annahme, dass die zitterfreie Thermogenese (im int. BFG) für die Thermoregulation dieser Tiere eine bedeutende physiologische Rolle spielt. Ueber das Ausmass der zitterfreien Thermogenese im interscapulären BFG im Verlaufe unserer Versuchsperiode (35 Tage) können wir jedoch keine quantitative Angaben machen da wir nur die aktuelle FFS-Mobilisation im Serum gemessen haben; über die dynamischen Vorgänge (z.B. Oxydation) im BFG aber nichts aussagen können. Es ist ebenfalls nicht bekannt wie weit die bei unseren juvenilen Ratten festgestellte Abnahme der relativen interscapulären BFG-Gewichte (Abb. 6) im Verlaufe der postembryonalen Entwicklung mit einer Abnahme der thermogenetischen Aktivität des BFG verknüpft ist.

Die thermogenetische Bedeutung des interscapulären BFG bei adulten Ratten wird nicht allgemein anerkannt. So vermutet Himms-Hagen, dass die kleine Masse des BFG dieser Tiere (total höchstens 1 % des Körpergewichtes), welche nur einen geringen Anteil des gesamten 0_2-Verbrauchs für oxydative Vorgänge beansprucht, keine grosse Bedeutung für die gesamt Wärmeproduktion haben kann.

Im Gegensatz zu HIMMS-HAGENS Angaben vermuten wir, dass bei akutem Kältestress dem interscapulären BFG von adulten Ratten besonders wegen dessen Einfluss auf die FFS-Mobilisation, eine bedeutende Rolle in der zitterfreie Thermogenese zukommt. Durch die festgestellte starke FFS-Mobilisation können möglicherweise beträchtliche Mengen der FFS in die Skelettmuskeln gelangen (auch in die Leber) und dort verbrannt werden. Es ist uns aber ebenfalls nicht bekannt in welchem Masse das interscapuläre BFG an der gesamten zitterfreien Thermogenese sowohl bei akutem Kältestress als auch bei kälteadaptierten Tieren beteiligt ist.

Es wären weitere eingehende Untersuchungen notwendig um die genaue quantitative Rolle des interscapulären BFG in der zitterfreien Thermogenese bei juvenilen bzw. adulten Ratten abzuklären.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Reifung der zitterfreien Thermogenese bei *Rattus norvegicus alb.* wurde an Hand der FFS-Mobilisation und der Serum-Glucose nach akuter Kälteexposition, bzw. nach zusätzlichen NA-Gaben verfolgt.

2. Die Rolle des sympathischen Nervensystems bei der Mobilisation der FFS und der Glucose wurde durch Blockierungsversuche mit den beiden Sympathicolytica Syrosingopin und Guanethidin untersucht.

3. Neonate Ratten bis zum 5. Lebenstag sind nicht im Stande einen akuten Kältestress, bzw. eine zusätzliche NA-Gabe mit einer Mobilisation der zur zitterfreien Thermogenese benötigten Substrate zu beantworten. Nach dem 5. Lebenstag ist eine allmähliche Reifung des Mobilisationsvermögens zu beobachten, die auch am 35. Lebenstag die Adultwerte noch nicht erreicht hat. Dieser Reifungsverlauf geht Hand in Hand mit der Ansprechbarkeit der sympathischen Strukturen auf die erwähnten Sympathicolytica, was sich in einer zunehmenden relativen Hemmung der FFS-Mobilisation äussert.

4. Die Bedeutung des interscapulären BFG bei der Mobilisation der FFS und der Glucose bei adulten Ratten nach akuter und chronischer Kältebelastung wurde durch Denervierung und sympathische Blockade mit Syrosingopin, Propranolol und DHE untersucht.

5. Die kältebedingte Hypertrophie des interscapulären BFG steht unter sympathischer Kontrolle und lässt sich durch die genannten Sympathicolytica verhindern.

6. Die physiologische Rolle des interscapulären BFG wurde diskutiert.

Résumé

1. La maturation de la capacité de thermogenèse sans tremblements a été étudiée chez le rat blanc par la mesure de la mobilisation des acides gras libres et du glucose du sérum, après exposition au froid et après injection de Noradrénaline.

2. Le rôle du système nerveux sympathique dans la mobilisation des acides gras et du glucose a été étudié par des essais de blocage par les Sympathicolytiques, la Syrosingopine et la Guanethidine.

3. Les rats nouveau-nés jusqu'au 5e jour ne sont pas capables de réagir au refroidissement ni à la Noradrénaline par une mobilisation des substances nécessaires à une thermogenèse sans tremblements. Après le 5e jour, on constate une maturation progressive de la capicité de mobilisation qui n'atteint pas encore les valeurs adultes au 35e jour. Cette maturation accompagne les capacités de réponse du système sympathique aux Sympathicolytiques mentionnés et qui se traduit par l'inhibition progressive de la mobilisation des acides gras.

4. Le rôle de la graisse brune interscapulaire dans la mobilisation des acides gras et du glucose chez les rats adultes a été étudié par dénervation et par blocage du système sympathique.

5. L'hypertrophie de la graisse brune interscapulaire due au froid est sous le contrôle du système sympathique et peut être empêchée par les Sympathicolytiques.

6. On discute du rôle physiologique de la graisse brune interscapulaire.

Summary

1. The maturation of the capacity for tremorless (nonshivering) thermogenesis in the albino *Rattus norvegicus* has been studied by measurements of the mobilization of free fatty acids and of serum glucose after acute exposure to cold or injection of Noradrenalin (Norepinephrin).

2. The role of the sympathic nervous system in mobilizing the fatty acids and glucose was studied through attempted blocking by the sympathicolytic substances Syrosingopin and Guanethidin.

3. New-born rats up to the 5th day of life are unable to react against cold or against Noradrenalin with a mobilizing of those substances needed for tremorless thermogenesis. After the 5th day, there is a progressive maturation of the mobilization ability which still does not reach adult values at 35 days of age. This

maturation goes hand in hand with the response capacity of the sympathic nervous system to the above mentioned sympathicolytic substances, resulting in a progressive inhibition of fatty acid mobilization.

4. The role by the interscapulary brown fat in the mobilizing of fatty acids and of glucose in the adult rats has been studies by denervation and by blocking of the sympathic nervous system.

5. The hypertrophy of interscapulary brown fat due to cold is controlled by the sympathic nervous system and can be prevented by sympathicolytic substances.

6. The physiological role played by the interscapulary brown fat is discussed.

6. LITERATUR

Adolph, E. F. 1957. *Ontogeny of physiological regulations in the rat.* Quart. Rev. Biol. 32: 89-137.

Beck, L. V., D. S. Zaharko, S. C. Kalser. 1967. *Variation in serum insulin and glucose of rats with chronic cold exposure.* Life Sci. 6: 1501-1506.

Boulouard, R. 1963. *Effects of cold and starvation on adrenocortical activity of rats.* Fed. Proc. 22: 750-754.

Brech, W. J., E. S. Gordon. 1967. *Die physiologische Rolle des Fettgewebes.* Klin. Wochenschr. (Jg. 45) 18: 905-917.

Brodie, B. B., M. S. Comer, E. Costa, A. Dlabac. 1966. *The role of brain serotonin in the mechanism of central action of reserpine.* J. Pharmacol. exp. Ther. 152: 340-349.

Brooker, W. D., D. V. Calvert. 1967. *Blockade of catecholamine mediated release of free fatty acids from adipose tissue in vitro.* Arch. int. Pharmacodyn. 169: 117-130.

Brück, K. 1961. *Temperature regulation in the newborn infant.* Biol. Neonat. 3: 65-119.

— 1967. *Die Bedeutung des braunen Fettgewebes für die Temperaturregelung des neugeborenen und kälteadaptierten Säugers.* Naturwissensch. (Jg. 54) 7: 156-162.

Brück, K. und B. Wünnenberg. 1965a. *Über die Modi der Thermogenese beim neugeborenen Warmblüter. Untersuchungen am Meerschweinchen.* Pflügers Arch. ges. Physiol. 282: 362-375.

— B. Wünnenberg. 1965b. *Untersuchungen über die Bedeutung des multiloculären Fettgewebes für die Thermogenese des neugeborenen Meerschweinchens.* Pflügers Arch. ges. Physiol. 283: 1-16.

— W. Wünnenberg. 1966. *Beziehung zwischen Thermogenese im „braunen" Fettgewebe, Temperatur im cervicalen Anteil des Vertebralkanals und Kältezittern.* Pflügers Arch. ges. Physiol. 290: 167-183.

Buchanan, A. R., R. M. Hill. 1947. *Temperature regulation in albino rats correlated with determinations of myelin density in the hypothalamus.* Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 66: 602-608.

Chang, C. C., E. Costa, B. B. Brodie. 1965. *Interaction of guanethidin with adrenergic neurons.* J. Pharmacol. exp. Ther. 147: 303-312.

Cottle, W. H., C. W. Nash, A. T. Veress, B. A. Ferguson. 1967. *Release of noradrenaline from brown fat of cold acclimated rats.* Life Sci. 6: 2267-2271.

Davis, T. R. A. 1963. *Nonshivering thermogenesis.* Fed. Proc. 22: 777-82.

Dawkins, M. J. R., D. Hull. 1964. *Brown adipose tissue and the response of new-born rabbits to cold.* J. Physiol. Lond. 172: 216-238.

Depocas, F. 1962. *Body glucose as fuel in white rats exposed to cold: results with fasted rats.* Am. J. Physiol. 202: 1015-1018.

— R. Masironi. 1960. *Body glucose as fuel for thermogenesis in the white rat exposed to cold.* Am. J. Physiol. 199: 1051-1055.

Dole, V. P. 1956. *Relation between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose.* J. clin. Invest. 35: 150-154.

Donhoffer, Sz., F. Sardy, Gy. Szegvary. 1964. *Brown adipose tissue and thermoregulatory heat produktion in the rat.* Nature Lond. 203: 765-66.

Edmonson, J. H., H. M. Goodman. 1962. *Effect of reserpine on fatty acid mobilisation.* Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 110: 761-763.

Estler, C. J., O. Strubelt, H. P. T. Ammon. 1966. *Der Einfluss adrenerger β-Blockade auf die Wärmebildung bei akuter Kälteexposition.* Pflügers Arch. ges Physiol. 289: 227-236.

Fain, J. N., V. P. Kovacev, R. O. Scow. 1966. *Antilipolytic effects of insulin in isolated fat cells of the rat.* Endocrinology 78: 773.

Fairfield, J. 1948. *Effects of cold on infant rats: body temperatures, 0_2-consumption, electrocardiograms.* Am. J. Physiol. 155: 355-65.

Flexner, L. B. 1955. *Enzymatic and functional patterns of the developing mammalian brain.* In: *Biochemistry of the developing brain*, Waelsch H. Ed. Acad. Press, New York.

Gilgen, A., R. P. Maickel, O. Nicodijevic, B. B. Brodie. 1962. *Essential role of catecholamines in the mobilisation of free fatty acids and glucose after exposure to cold.* Life Sci. 12: 709-715.

Glowinski, J., J. Axelrod, I. J. Kopin, R. J. Wurtman. 1964. *Physiological disposition of H^3-noradrenalin in the developing rat.* J. Pharmac. exp. Ther. 146: 48-53.

Goodman, C. S., A. Gilman. 1965. *The pharmacologic basis of the therapeutics.* 3rd ed. McMillan NY.

Goodman, H. M., E. Knobil. 1959. *Effects of adrenergic blocking agents on fatty acid mobilisation during fasting.* Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 102: 493-495.

Hahn, P. 1956. *The development of thermoregulation III: The significance of fur in the development of thermoregulation in rats.* Physiol. Bohemoslov. 5: 428.

Hannon, J. P. 1963. *Current status of carbohydrate metabolism in the cold-acclimatized mammals.* Fed. Proc. 22: 856-861.

— A. M. Larson. 1962. *Fatty acid metabolism during noradrenalin-induced thermogenesis in the cold-acclimatized rat.* Am. J. Physiol. 203: 1055-1061.

Hausberger, F. X. 1934. *Über die Innervation der Fettorgane.* Zeitschr. mikr. anat. Forsch. 36: 231-266.

O. Gujot. 1937. *Über die Veränderung des Gehaltes an Fett-, Wasser-, Glycogen-, und Trockensubstanz im wachsenden Fettgewebe junger Ratten.* Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmac. 187: 647-654.

Hemingway, A. 1963. *Shivering.* Physiol. Rev. 43:397-422.

Heroux, O. 1958. *Weights and composition of muscles of warm- and cold acclimated rats.* Can. J. Biochem. Physiol. 36: 289-293.

HILL, R. M. 1947. *The control of body-temperature in white rats.* Am. J. Physiol. 149: 650-656.

HIMMS-HAGEN, J. 1967. *Sympathetic regulation of metabolism.* Pharmacol. Rev. 10: 367-461.

HSIEH, A. C. L., L. D. CARLSON. 1957. *Role of adrenaline and noradrenaline in chemical regulation of heat production.* Am. J. Physiol. 190: 243-246.

— C. W. PUN, K. M. LI, K. W. TI. 1966. *Circulatory and metabolic effects of noradrenalin in cold-adapted rats.* Fed. Proc. 25: 1205-1209.

HUGHES-ORLANS, F. B., K. F. FINGER, B. B. BRODIE. 1960. *Pharmacological consequences of the selective release of peripheral noradrenalin by syrosingopin (SU 3118).* J. Pharmac. exp. Ther. 128: 131-139.

HULL, D. 1966. *The structure and function of brown adipose tissue.* Br. med. Bull. 22: 92-96.

JOEL, C. D. 1965. *The physiological role of brown adipose tissue.* In: Handbook of Physiology. Section 5: Adipose tissue. 59-85.

JOHANSSON, B. 1959. *Brown fat: A review.* Metabolism 8: 221-240.

KLEIBER, M. 1967. *Der Energiehaushalt von Mensch und Haustier.* Verlag Paul Parey, Hamburg, Berlin.

KUNTZMANN, R., E. COSTA, G. L. GESSA, B. B. BRODIE. 1962. *Reserpine and guanethidin action on peripheral stores of catecholamines.* Life Sci. 3: 65-74.

LARSON, A. L., H. E. EDERSTROM. 1962. *Blood glucose changes induced by cold, epinephrine and norepinephrine in dogs of various ages.* Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 110: 131-134.

LEVY, B., R. P. AHLQUIST. 1961. *An analysis of adrenergic blocking activity.* J. Pharmacol. exp. Ther. 133: 202.

MALLOW, S. 1963. *Cold effects in rats: plasma and adipose tissue free fatty acid and adipose lipase.* Am. J. Physiol. 204: 157-164.

MARTIN, R. 1962. *Entwicklungszeiten des Zentralnervensystems von Nagern mit Nesthocker- und Nestflüchter-Ontogenese (Cavia cobaya Schreb. und Rattus norvegicus Erxleben).* Rev. suisse Zool. 69: 617-727.

MASORO, E. J. 1966. *Effect of cold on metabolic use of lipids.* Physiol. Rev. 46: 67-101.

MOORE, R. E. 1964. *Chemical regulation of heat production in the neonate.* Maardschr. Kindergeneesk. 32: 621.

— M. C. UNDERWOOD. 1963. *The thermogenic effects of noradrenalin in new-born and infants kittens and other small mammals.* J. Physiol. Lond. 168: 290-317.

MOUNT, L. E. 1959. *The metabolic rate of the new-born pig in relation to environmental temperature and to age.* J. Physiol. Lond. 147: 333.

NOVAK, M., P. HAHN, O. KOLDOVSKY, V. MELICHAR. 1965. *Triglyceride and free fatty acid content of serum, lungs, liver and adipose tissue during postnatal development of the rat. The effect of starvation and olive oil administration.* Physiol. Bohemoslov. 14: 38-45.

OPITZ, K., H. CHU. 1968. *Zur stoffwechselsteigernden Wirkung der Brenzcatechinamine.* Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmac. 259: 329-343.

PERKINS, M., R. L. SIDMAN. 1962. *Effect of reserpine on noradrenalin content of innervated and denervated brown adipose tissue of the rat.* Nature Lond. 193: 137-138.

PHILIPPU, A., H. J. SCHÜMANN. 1962. *Der Einfluss von Guanethidin und Brethylium auf die Freisetzung von Brenzcatechinaminen.* Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path-Pharmac. 243: 26-35.

Poczopko, P. 1961. *A contribution to the studies on changes of energy metabolism during postnatal development. I. Development of mechanisms of body temperature regulation in rats.* J. Cell. Comp. Physiol. 57-58: 175-184. Suppl. 1.

Pöhl, M. 1955. *Zur Pathologie des braunen Fettgewebes im Säuglingsalter.* Öst. Z. Kinderheilk. 11: 12.

Portmann, A. 1962. *Cerebralisation und Ontogenese.* Med. Grundlagenforsch. 4: 1-62.

Randle, P. J., P. B. Garland, C. N. Hales, E. A. Newholm. 1963. *The glucose fatty acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic distrubance of diabetes mellitus.* Lancet 1: 785.

Rimmer, A. D., E. Schönbaum, E. A. Sellers. 1962. *Effect of norepinephrine on blood glucose and free fatty acids in cold-adapted rats.* Am. J. Physiol. 203: 95-97.

Rothlin, E. 1946/47. *The pharmacologie of the natural and dihydrogenated alcaloids of ergot.* Bull. Acad. Suisse Sci. Med. 2: 1.

Scriabine, A., S. Bellet, A. Kershbaum, L. J. Feinberg. 1968. *Effect of dihydroergotamine on plasma free fatty acids (FFA) in dogs.* Life Sci. 7: 453-463.

Sidman, R. L., D. W. Fawcett. 1954. *The effect of peripheral nerve section on some metabolic responses of brown adipose tissue in mice.* Anat. Rec. 118: 487-497.

Smith, R. E. 1964. *Thermoregulatory and adaptive behavior of brown adipose tissue.* Science 146: 1686-1689.

— R. J. Hock. 1963. *Brown fat: Thermogenic effector of arousal in hibernators.* Science 140: 199.

— D. J. Hoijer. 1962. *Metabolism and cellular function in cold acclimatisation.* Physiol. Rev. 42: 60-142.

— B. A. Horwitz. 1969. *Brown fat and thermogenesis.* Physiol. Rev. 49: 330-425.

— J. C. Roberts. 1964. *Thermogenesis of brown adipose tissue in cold acclimated rats.* Am. J. Physiol. 206: 143-148.

Stern, D. N., R. P. Maickel. 1963. *Studies on starvation-induced hypermobilisation of free fatty acids (FFA).* Life Sci. 11: 872-77.

Stock, K., E. Westermann. 1965. *Über die Bedeutung des Noradrenalin-Gehaltes im Fettgewebe für die Mobilisierung unveresterter Fettsäuren.* Naunyn Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmac. 251:465-467.

Sutherland, E. W., T. W. Rall. 1960. *The relation of adenosine-3,5-phosphate and phosphorylase to the actions of catecholamines and other hormones.* Pharmacol. Rev. 12: 265.

Taylor, P. M. 1960. 0_2*-consumption in newborn rats.* J. Physiol. Lond. 154: 153-168.

Werkstein, D. R. 1964. *Sympathetic function and development of temperature regulation.* Am. J. Physiol. 206: 823-826.

Westermann, E. 1967. *Mechanismus und pharmacologische Beeinflussung der endocrinen Lipolyse.* 12. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endocrinologie über „Die Endocrine Regulation des Fettstofwechsels" in Wiesbaden April 1966. Berlin, Heidelberg, New-York: Springer.

Wirsen, C. 1965. *Distribution of adrenergic nerve fibers in brown and white adipose tissue.* In: Handbook of Physiology. Section 5, Adipose tissue: 197-200.

Zeisberger, E., K. Brück. 1967. *Quantitative Beziehungen zwischen Noradrenalin-Effekt und Ausmass der zitterfreien Thermogenese bei Meerschweinchen.* Pflügers Arch. ges. Physiol. 296: 263-275.